



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN,
CAMPO 1

**DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES DEL
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO EN LA
PREPARACIÓN DE MEZCLAS
INTRA VENOSAS EN UNA CENTRAL DE
MEZCLAS DEL SECTOR PRIVADO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A:
ROCIO NAVARRETE ALBA

ASESOR: M. en F. C. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México máxima casa de estudios y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan por abrirme las puertas y haber sido mi segunda casa durante todos estos años.

A mi asesora la M. en F.C. Cecilia Hernández Barba por el apoyo y tiempo brindados durante la realización de este trabajo.

A todos los profesores del área de Farmacia Hospitalaria de la FES Cuautitlán: M. en FC. María Eugenia Posadas, M. en F.C. Beatriz Maya Monroy, y M. en F.C. Ricardo Oropeza por su calidad humana.

A mis padres, a mis hermanos y a todos mis amigos por su confianza, alegría, apoyo y amor.

A SAFE por la experiencia profesional que me permitió adquirir.

INDICE GENERAL

Índice de Figuras y Tablas	7
1. INTRODUCCION	10
2. OBJETIVO	11
3. GENERALIDADES	
3.1 Nutrición Parenteral	12
3.1.1 Definición y Composición de la Nutrición Parenteral	12
3.1.2 Orden de Mezclado	14
3.1.3 Estabilidad de la Nutrición Parenteral	16
3.1.4 Osmolaridad	18
3.1.5 Formula para realizar el cálculo de la osmolaridad	19
3.1.6 Características de las áreas de preparación	19
3.1.7 Controles de calidad para el área de preparación	21
3.1.8 Preparación de la Nutrición Parenteral	23
3.1.9 Acondicionado de la Nutrición Parenteral	25
3.1.10 Conservación de la Nutrición Parenteral	26
3.1.11 Incompatibilidades	26
3.1.12 Controles aplicados a la Nutrición Parenteral	31
3.2 Citostáticos	34
3.2.1 Tipos de quimioterapia	35
3.3 Antibióticos	38
3.3.1 Clasificación	38
3.3.2 Mecanismos de acción de los antibióticos	43
3.4 Consideraciones al trabajar con medicamentos citostáticos y antibióticos	46
4. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO PROFESIONAL	50

4.1 Organigrama De Manufactura	51
4.2 Descripción Del Puesto	52
4.3 Diagrama General Del Manejo De La Central De Mezclas	54
5. DEPARTAMENTOS QUE CONFORMAN LA CENTRAL DE MEZCLAS	55
6. RECEPCIÓN, VERIFICACIÓN Y GENERACIÓN DE ORDENES DE MANUFACTURA	57
7. SISAFE 2.0	58
8. DIAGRAMAS DE FLUJO DE LAS ACTIVIDADES DE LA CENTRAL DE MEZCLA	
8.1 Departamento de Atención a Clientes	60
8.2 Departamento de Manufactura	61
8.3 Acondicionado de Mezclas	62
9. DESCRIPCIÓN DE CUARTOS LIMPIOS	63
10. NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL	65
10.1 Sistema Automatizado: Bomba Baxa	66
10.2 Montaje del sistema Automatizado Bombas Baxa	68
10.3 Preparación de Nutriciones Parenterales	74
10.4 Soluciones Especiales	78
10.4.1 Solución Cardioplejica	78
10.4.2 Solución Eurocollins	78
10.5 Acondicionado de Nutrición Parenteral	79
11. PREPARACIÓN DE ONCOLOGICOS	81
11.1 Recepción y Preparación de Oncológicos	81
11.2 Medicamentos oncológicos más preparados	85
11.3 Acondicionado de Mezclas Oncológicas	87
11.4 Derrames	89

12. ANTIMICROBIANOS	90
12.1 Antibióticos preparados en la empresa	91
12.2 Acondicionado de antibióticos	96
13. MUESTREO MICROBIOLÓGICO	97
14. LLENADO ASEPTICO	99
15. AGENTES SANITIZANTES	101
16. DOCUMENTACIÓN	102
17. PROCEDIMIENTO DE VESTIDO PARA INGRESAR A AREAS LIMPIAS	104
17.1 Descripción de la técnica quirúrgica de lavado de manos	105
17.2 Descripción de la técnica de vestido	110
18. DISCUSION	114
19. RECOMENDACIONES	118
20. CONCLUSIONES	119
21. ANEXO Áreas para la elaboración de medicamentos, cosméticos	120
22. BIBLIOGRAFIA	125

Índice de Figura y Tablas

Figura 1. Representación del contenido de sales presentes en agua y en plasma	18
Figura 2. Campana de Flujo laminar (revista electrónica de portales médicos.com)	21
Figura 3. Preparación de NPT, llenado por gravedad	24
Figura 4. Preparación de NPT utilizando un sistema automatizado	25
Figura 5. Partículas formando agregados “Floculación”	29
Figura 6. Incompatibilidad física “Cremado”	30
Figura 7. Espectro de acción de los antibióticos	42
Figura 8. Representación Esquemática de los distintos mecanismos de acción de los antibióticos	43
Figura 9. Escape de medicamento contenido en un vial con presión positiva	48
Figura 10. Partículas que se generan al romper una ampolleta de vidrio	48
Figura 11. Derrame de metotrexato dentro de la campana de trabajo	49
Figura 12. Diagrama general de la organización de la central de mezclas	54
Figura 13. Uniforme obligatorio de la empresa para el departamento de manufactura	56
Figura 14. Diagrama de flujo del trabajo en la central de mezclas	60,61,62
Figura 15. Ingreso de material a las áreas de preparación	64
Figura 16. Material acomodado en los racks dentro del área de preparación	64
Figura 17. Fotografía del área de preparación de Nutrición Parenteral	65
Figura 18. Esquema del interior de una bomba baxa	66
Cuadro 1. Ventajas del uso de las bombas peristálticas	67
Cuadro 2. Usos más frecuentes de las bombas peristálticas	67
Figura 19. Valvula primaria y los distintos tipos de set	69
Figura 20. Bomba Baxa de 12 canales y fotografía del sistema peristáltico de bombeo	70
Figura 21. Bomba de 12 canales que esta siendo montada	73

Figura 22. Bomba ya montada y lista para comenzar a trabajar	73
Figura 23. Diagrama de flujo de la preparación de Nutriciones Parenterales	74
Figura 24. Diagrama de flujo de la preparación automatizada usando el sistema de código de barras en la preparación de Nutriciones Parenterales	75
Figura 25. Farmacéutico trabajando en el área de Nutrición Parenteral	76
Figura 26. Nutrición Parenteral 3:1 que se terminó de preparar	77
Figura 27. Farmacéutico responsable del área de acondicionado	80
Figura 28. Rotulación de mezclas oncológicas que serán preparadas	83
Figura 29. Mezcla oncológica para preparar ya rotulada con número de lote, medicamento y dilución a preparar	83
Figura 30. Preparación de mezclas oncológicas	84
Figura 31. Técnica correcta para realizar punción en frascos viales	84
Figura 32. Estructura Química del Cisplatino y del Carboplatino	86
Figura 33. Acondicionado de Oncológicos usando el Lector del Sistema de Código de Barras	89
Figura 34. Área de Preparación de Antibióticos	90
Figura 35. Preparación de Antibióticos	91
Figura 36. Llenado de Jeringas utilizando la Bomba Repeater	93
Figura 37. Material que se emplea en la preparación de antibióticos	93
Figura 38. Diagrama de Flujo para la Preparación de Dosis Estándar	94
Figura 39. Diagrama de flujo para el Surtido de Dosis Estándar	95
Figura 40. Acondicionado de un lote de Ciprofloxacino	96
Figura 41. Tabla de actividades para llenado de bolsa durante los tres días que dura el llenado	100
Figura 42. Controladores e Indicadores de Presión y Humedad dentro de un Área de Preparación en la Industria Farmacéutica	104

Figura 43. Objetos que el personal no debe portar durante su estancia en manufactura	105
Figura 44. Técnica correcta del tallado del dorso de la mano	106
Figuras 45, 46 y 47 Cepillado de las uñas, palmas y antebrazos	107
Figura. 48 Cepillado de los espacios interdigitales	108
Figura. 49 Posición de las manos durante el lavado quirúrgico	108
Figura 50. Técnica de lavado de manos tipo quirófano	109
Figura 51. Colocación correcta de los guantes de látex	110
Figura 52. Colocación correcta de los zapatones durante el vestido para ingresar al área	112
Figura 53. Farmacéutico completamente vestido y listo para ingresar al área de preparación	113
Figura 54. Campana de flujo laminar horizontal	122
Figura 55. Campana de flujo laminar vertical	122
Figura 56. Gabinete de seguridad biológica	123

1. INTRODUCCION

La posibilidad de utilizar los vasos sanguíneos con fines diagnósticos y terapéuticos fue explorada ya hace algunos siglos, sin embargo no fue sino hasta la primera mitad del siglo pasado que el desarrollo tecnológico y farmacológico producidos hicieron posible la utilización de materiales adecuados para lograr los accesos vasculares y la administración de medicamentos que han cambiado la historia de la terapéutica moderna.

En la actualidad son numerosos los pacientes y las situaciones susceptibles de recibir terapia intravenosa con tiempos de permanencia que pueden ser cortos o prolongados en diferentes situaciones médicas o quirúrgicas.

La administración de medicamentos por vía intravenosa implica con frecuencia una manipulación previa que incluye la disolución o adición de un compuesto a una solución intravenosa así como su acondicionamiento en el contenedor o envase mas apropiado para cada caso y su identificación individualizada para el paciente al que están destinados, por lo que se deben de garantizar no solo las condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de estas condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad. Es decir las mezclas intravenosas deben ser terapéuticas y farmacéuticamente apropiadas para cada paciente.

Según la OMS la atención farmacéutica es un concepto de práctica profesional en la que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico, es el compendio de las actitudes, inquietudes, funciones, los comportamientos, compromisos, valores éticos, conocimientos, las responsabilidades y destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con el objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida de los pacientes. La nutrición parenteral constituye prioridad terapéutica fundamental en las unidades de cuidados intensivos. El proceso de preparación debe ser realizado bajo supervisión farmacéutica, ya que las mezclas tienen composiciones diferentes y la elaboración debe prever la inestabilidad y las incompatibilidades que puedan producirse en la misma.

Con este objetivo se han desarrollado los centros de mezclas intravenosas, que podríamos definir como áreas especializadas dedicadas a la preparación control, distribución e información sobre la terapéutica parenteral administrada. (1)

Desde los años setenta del recién siglo pasado, en México se inicio con los centros de mezclas intravenosas para el apoyo nutricio artificial, sin embargo es a partir de 1995 cuando una empresa farmacéutica empezó a ofrecer sus servicios profesionales en su propio centro de mezclas intravenosas

Es necesario recordar que el farmacéutico es el responsable de la elaboración y entrega de preparaciones estériles en la correcta composición pureza estabilidad y esterilidad con un acondicionamiento adecuado identificación precisa y apropiada para el paciente. (62)

2. OBJETIVO

Presentar las actividades que a diario se realizan en una central de mezclas intravenosas del sector privado describiéndolas paso a paso, para subrayar la importancia de que sea un profesional con la formación académica de un Químico Farmacéutico Biólogo el que este participando en la recepción, generación, preparación y acondicionado de prescripciones que serán administradas por vía parenteral.

3. GENERALIDADES

3.1 Nutrición Parenteral (NP)

Toda persona requiere una provisión calórica para el debido cumplimiento de las funciones metabólicas, el mantenimiento de la temperatura corporal y la realización de su actividad física. Una adecuada nutrición es necesaria, por lo tanto, para el mantenimiento de la masa celular corporal y demás componentes estructurales, incluso los compartimientos líquidos del organismo. En el paciente quirúrgico, el buen estado nutricional asegura la debida respuesta al trauma y a la injuria biológica, especialmente el funcionamiento adecuado de los mecanismos inmunitarios, la cicatrización y la reparación de los tejidos.

Desde la introducción y la popularización de la nutrición parenteral total hacia el final de los años 1960 los avances logrados en el soporte metabólico y nutricional han sido notables (1)

En Latinoamérica la prevalencia de la desnutrición intrahospitalaria, factor de morbimortalidad, es elevada: 50.2%. Aunque algunos de estos pacientes ya ingresan en estado previo de desnutrición, la mayoría desmejoran su estado nutricional durante la hospitalización. Los factores implicados en esta degradación están relacionados con la edad, el tipo de patología y con el tiempo de hospitalización. El diagnóstico rápido y pertinente del estado metabólico y nutricional permite iniciar un soporte metabólico adecuado, evitando o limitando así los efectos nefastos de la desnutrición en términos de morbimortalidad. (2)

3.1.1 Definición y Composición de la Nutrición Parenteral

La nutrición parenteral total consiste en la administración de nutrientes por vía intravenosa, central o periférica. Se dice que es nutrición parenteral total (NPT) cuando la totalidad del aporte metabólico y nutricional se hace por esta vía de acceso venoso central.

La nutrición parenteral total debe aportar todos los nutrientes necesarios para mantener la homeostasis del organismo y a su vez ayude a su recuperación, por lo tanto debe ser una fuente de aporte energético, de proteínas, de minerales, de vitaminas y de oligoelementos.

Actualmente la nutrición parenteral se pide mediante prescripción individualizada de nutrientes para cada paciente cada día. (3)

Las soluciones intravenosas que se emplean para este fin son soluciones estériles de compuestos químicos y son en primer lugar las que se conocen como soluciones de gran volumen o portadoras y son:

- Suero glucosado o soluciones de dextrosa a distintas concentraciones que aportan carbohidratos.
- Soluciones de aminoácidos de diferente composición y concentración.

- Agua
- Emulsión de lípidos de diferente composición y concentración que aportan grasas.

En segundo lugar soluciones de pequeño volumen: las cuales se introducen y se disuelven en la solución portadora y generalmente son sales y complejos vitamínicos como:

- Fosfato de sodio
- Sulfato de magnesio
- Oligoelementos
- Cloruro de sodio
- Cloruro de potasio
- Concentrado multielectrolítico
- Calcio (gluconato o cloruro)
- Vitaminas

Para aumentar la seguridad de las mezclas, se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

1.- La concentración final de aminoácidos (>2.5 %) y la composición de la solución de aminoácidos (relación aminoácidos básicos/ácidos >1.5) ya que mejora la estabilidad.

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 aumenta el pH y teóricamente disminuye la solubilidad del calcio y fósforo ya que hay más fosfato dibásico disponible aumentando la probabilidad de precipitar con el calcio.

Los aminoácidos se destacan por su efecto protector al prevenir la inestabilidad de las emulsiones lipídicas y la precipitación de calcio. Por su capacidad tampón, amortiguan las soluciones de bajo pH, reduciendo su efecto desestabilizador, presentan una acción tensoactiva y tiene capacidad de ser hidrófilos, al presentar un punto isoeléctrico superior al pH habitual están cargados positivamente e interactúan con la carga negativa de los fosfolípidos; ambos potencian el efecto de barrera mecánica del emulsificante.

Asimismo, los aminoácidos compiten con los cationes divalentes y trivalentes por los lugares de unión de los fosfolípidos, a la vez que actúan como quelantes de estos. Ambos mecanismos disminuyen el efecto desestabilizador de los cationes. (1)(11)

3.1.2 Orden de mezclado

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 (por ejemplo: vacío, gravedad).

Algunas de las recomendaciones más aceptadas y que se consideran válidas, son las siguientes:

Métodos A

1. Soluciones de aminoácidos + fuente de fosfato.
2. Soluciones de glucosa + Resto de aportes por este orden:

Glucosa + vitaminas

Glucosa + cationes monovalentes (Sodio Na^+ y Potasio K^+)

Glucosa + 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).

Glucosa + cationes divalentes

(No introducir nunca oligoelementos y vitaminas en el mismo frasco. Añadir los cationes divalentes al final). Si no hay suficientes frascos de glucosa, los aportes se añadirán al final.

- 3.- Solución multielectrolítica.
- 4.- Lípidos.

Métodos B Como norma: primero, el fosfato, segundo el magnesio y por último el calcio.

1.- Añadir el fosfato a la dextrosa (pH ácido que favorece la formación de especies ácidas de fosfato y por lo tanto la compatibilidad) y el calcio a los aminoácidos en primer lugar (complejación).

Distribuir los otros aportes en los frascos restantes.

2.- Realizar la mezcla añadiendo primero el fosfato, después los otros micronutrientes excepto las vitaminas y el calcio, agitando regularmente de forma suave para evitar precipitación local y finalmente añadir el calcio. No añadir el fosfato y el calcio de forma secuencial. Agitar la solución y observar la posible aparición de precipitados.

3.- A continuación añadir los preparados nutrientes coloreados (vitaminas) y por último los opacos (emulsión grasa), invirtiendo la bolsa varias veces para conseguir la homogeneidad de la mezcla.

Como se ve en ambos métodos se introducen los lípidos en último lugar, así 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.

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.

Relación de macronutrientes: aminoácidos:glucosa:lípidos.

Los límites precisos de las cantidades de dextrosa, aminoácidos y emulsión grasa 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 1.0 %, lo que desestabilizaría mucho la emulsión, y en las que además, las concentraciones de electrólitos, sobre todo de los cationes divalentes son mayores. (2)

Concentración de electrolitos:

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 aminoácidos (>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 pueden establecerse con la ayuda de un nomograma

Cualquier punto correspondiente a un par de concentraciones de calcio y fosfato que se encuentre en o por encima de una 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 aminoácidos. 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 en forma de cloruro.

También hay mayor probabilidad de precipitación si se utiliza el fosfato mono ácido en vez del di ácido.

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, glicerol fosfato 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. (15)

3.1.3 Estabilidad

La estabilidad varía según los diferentes tipos de emulsión. Cuanto más larga es la cadena hidrocarbonada, mayor es la diferencia físico-química entre las fases acuosa y oleosa.

La presencia de ácidos grasos de cadena media parece mitigar los efectos desestabilizantes de los triglicéridos de cadena larga, de modo que las emulsiones MCT/LCT (siglas en inglés de Triglicéridos de Cadena Media y Triglicéridos de Cadena Larga respectivamente) son más estables que las que contienen solo LCT. Asimismo, las emulsiones de aceite de oliva son más estables que las de aceite de soya con triglicéridos de cadena corta, posiblemente por la presencia de oleato sódico como emulsificante.

Los lípidos presentes en las formulaciones de nutrición parenteral pueden sufrir un proceso de oxidación y originar peróxidos, los cuales son potencialmente tóxicos debido a su capacidad para generar la formación de radicales libres. Esta circunstancia puede ser especialmente peligrosa en recién nacidos, prematuros y pacientes críticos.

Entre los factores que están relacionados con el grado de oxidación de los lípidos se encuentran: la cantidad de ácidos grasos poli insaturados ya que estos son oxidados con mayor facilidad, las emulsiones que contienen MCT son menos oxidables que las que contienen sólo LCT, ya que su contenido es menor, además la velocidad de la formación de lipoperóxidos también es menor. (16)

La presencia de bisulfito en algunas soluciones de aminoácidos actúa como antioxidante.

Las vitaminas: el tocoferol es un antioxidante a bajas concentraciones sin embargo en cantidades elevadas su efecto puede ser el contrario. La presencia de preparados multivitamínicos está relacionada con una mayor concentración de peróxidos debido al

proceso de oxidación que sufren determinadas vitaminas, principalmente el ácido ascórbico y a la presencia de polisorbatos en estos preparados.

Los oligoelementos pueden inducir la transformación de peróxidos en radicales libres.

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. (18)

La velocidad de agregación se incrementa de forma lineal con el aumento de concentración de electrólitos. El número de agregación crítica (CAN) establece que la concentración de electrólitos que debe causar agregación de la emulsión disminuye con el incremento de la valencia. $CAN = a + 64 b + 729 c$, donde a, b y c son la suma de las concentraciones (mmol/l) de cationes mono, di y trivalentes.

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 macro nutrientes, a la vez que las de cationes divalentes y especialmente de los trivalentes. (2)

Como se puede ver una NPT puede contener más de 50 componentes diferentes en solución con un alto potencial de interacciones químicas y físico-químicas entre los ingredientes, sumado a los materiales de acondicionamiento como el Policloruro de Vinilo mejor conocido por las siglas PVC ó las bolsas de Etilen Vinil Acetato o EVA y a los factores externos como el oxígeno, la temperatura, la luz y la humedad por lo cual la adición de medicamentos en las mezclas de Nutrición Parenteral es una importante causa de interacción fármaco-nutriente, por lo que se recomienda no administrar medicación a través de estas, ya que no son el vehículo apropiado por la alta variedad de componentes presentes, además de que la adición de medicamentos puede afectar la compatibilidad entre algunos de los compuestos de la formulación así como la estabilidad de la emulsión, debido a la iatrogenia potencial de mezclas con precipitados de fosfato cálcico o partículas lipídicas superiores a 5 micras, que pueden llegar incluso a comprometer la vida del paciente. (9) (56)

La NPT debe aportar de 6 a 10 gramos de nitrógeno y de 900 a 1500 kcal, presentar una razón kcal npt: g de N entre 130-150:1, una relación entre calorías hidrocarbonadas y lipídicas de 60 a 40 y tener un volumen total aproximado entre 1500 y 2500 ml. (56)

Para diseñar una nutrición parenteral adecuada se recomienda la aplicación de determinadas reglas, tales como una razón hidratos de carbono:lipídicos alrededor de 60:40 y

un límite en el aporte diario lipídico (1,3 g/kg de peso/día y no más del 30 % de las calorías totales). (12) (22)

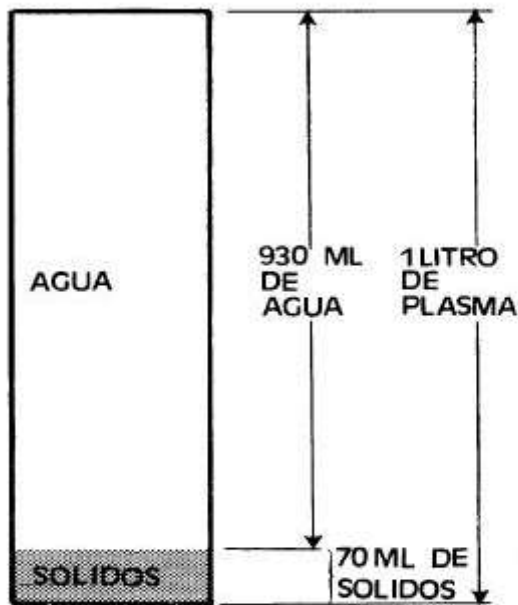
3.1.4 Osmolaridad

Durante el proceso de preparación uno de los parámetros a considerar en la evaluación de una nutrición parenteral de gran volumen es el contenido de partículas, las cuales se definen en la USP como materia extraña, móvil, no disuelta. La solución satisface los requisitos de la determinación si contiene no más de 50 partículas por ml. de un tamaño igual o menor de 10 micras y no más de 5 partículas de un tamaño hasta de 25 micras.

La osmolaridad es la medida usada por farmacéuticos y médicos para expresar la concentración total medida en osmoles/litro.

El prefijo "osmo-" indica la posible variación de la presión osmótica en las células que se producirá al introducir la disolución en el organismo.

En un organismo normal la concentración está alrededor de 290 mOs (miliosmoles).



$$\frac{270 \text{ mOsm}}{0,930 \text{ L de agua}} = 290 \text{ mOsm/L de agua}$$

$$\frac{270 \text{ mOsm}}{1 \text{ L de agua}} = 270 \text{ mOsm/L de agua}$$

Figura 1. Representación del contenido de sales presentes en agua y en plasma (www.elergonomista.com).

El plasma humano está formado por agua y una cierta cantidad de solutos y de los electrolitos el sodio y sus aniones acompañantes es el más abundante y está formando una solución verdadera con el agua. Los lípidos y proteínas del plasma si bien aportan pocos osmoles, constituyen la mayoría de los sólidos.

Si en un litro de plasma hay 70 ml de sólidos y 930 ml de agua, la osmolaridad sería de 271 miliosmoles por 0.930 ml de agua plasmática. (290 miliosmoles/litro de agua). (67)

En el caso de la NPT, la osmolaridad viene dada fundamentalmente por los macro nutrientes incorporados a la mezcla (hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos), y no debemos olvidar que cada gramo de estos últimos por litro supone 7 mOsm (43,75 mOsm/l por g de N2), por lo tanto, pacientes que requieran un balance nitrogenado positivo elevado y durante mucho tiempo (en función de su malnutrición previa, y /o la grave agresión quirúrgica), quedarían excluidos de este tipo de soporte. Por el contrario, el aporte de lípidos (3 mOsm/gramo) en la mezcla permite bajar la osmolaridad. (49)

3.1.5 Cálculo de la Osmolaridad

Para calcular la Osmolaridad aproximada tendremos en cuenta los macro nutrientes (hidratos de carbono, lípidos, proteínas). (1)(3) (49)

1 g de Glucosa = 6mOsm

1 g de Lípidos = 3mOsm

1 g de Aminoácidos = 7mOsm

1 g Nitrógeno = (6.25 g de Aminoácidos) = 43.75mOsm

La siguiente fórmula se utiliza para calcular la osmolaridad:

$$\text{Osmolaridad de la mezcla} = \frac{(\text{Osm}_1 \times V_1) + (\text{Osm}_2 \times V_2) + (\text{Osm}_3 \times V_3)}{\text{Volumen total de la mezcla}}$$

3.1.6 Características de las Áreas de Preparación

La nutrición parenteral requiere una preparación bajo estrictas normas de asepsia y antisepsia, es por eso que se requiere de un personal calificado y entrenado, además debe de contarse con un espacio adecuado donde el acceso este restringido para evitar la contaminación del producto para tal fin se cuenta con distintos tipos de áreas.(25)

Área Controlada: en la que se mantienen, dentro de límites establecidos, parámetros físicos tales como la temperatura, la humedad y la presión.

Área Limpia: en la que además de los parámetros anteriores, se controla la concentración de partículas en el aire.

Las áreas limpias se construyen a manera de reducir al mínimo la entrada, generación y retención de contaminantes que pudieran ser dañinos para el producto que se elabora en la misma. En esta área debe haber un riguroso control de las actividades que se realizan.

Las áreas limpias no sólo se utilizan para la producción de medicamentos, cosméticos y alimentos, sino también en la industria electrónica, micromecánica, etc.

Para definir el nivel de limpieza en estas áreas se desarrollaron normativas tales como el Federal Standard 209E (U.S.A.) donde se clasifican las áreas basándose en el número de partículas de determinado tamaño presentes en el aire de la misma, sin importar si son inertes o viables.

En la industria farmacéutica el propósito principal es reducir la cantidad de microorganismos viables presentes en el aire. Si se reduce el número de partículas presentes en un área, también estamos disminuyendo la cantidad de partículas viables, por lo que se adoptó el Federal Standard 209E considerando la cantidad de partículas iguales o mayores de 0.5 micras presentes en un metro cúbico de aire.

Posteriormente la International Organization for Standardization (ISO) desarrolló un nuevo documento con el fin de uniformar, a nivel mundial, esta clasificación. (10)

La filtración es el método más utilizado para obtener aire de la calidad adecuada. El aire contiene partículas de diferente tamaño, por lo cual se utilizan filtros de diferente eficiencia de filtración, colocados en serie, para hacer más eficiente y económico el proceso.

Primero se colocan los prefiltros con el fin de eliminar las partículas de mayor tamaño y luego los filtros de alta eficiencia que eliminan las partículas más pequeñas. En la industria farmacéutica se utilizan los filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) que son capaces de retener partículas de 0.3 micras con una eficiencia mínima de 99.97%. Estos filtros están hechos de un medio filtrante, que se pliega en forma de acordeón para proporcionar una mayor área de filtración, ensamblado en un armazón rígido.

Los filtros se colocan en el sistema de aire acondicionado de la planta, el cual debe proporcionar las condiciones adecuadas de temperatura, humedad y cantidad de partículas.

El sistema de aire acondicionado utilizado en las plantas de elaboración de medicamentos, cosméticos y en algunos casos alimentos, se diferencia del utilizado en las oficinas en:

Mayor suministro de aire: se requiere la entrada de mayor cantidad de aire en las zonas de producción que en las oficinas, ya que se debe reducir la contaminación producida durante el proceso.

Uso de filtros HEPA: para retener las partículas de menor tamaño.

Uso de filtros terminales: para que las partículas desprendidas por los conductos del sistema de aire acondicionado sean retenidas por el filtro HEPA.

Diferencia de presiones entre áreas: para evitar la entrada de aire desde las áreas más sucias hacia las más limpias.

Retornos en el extremo opuesto a la entrada del aire filtrado: para que el aire filtrado recorra toda el área y permita la eliminación de las partículas.

La preparación de la NPT debe ser realizada en un área clasificada grado A o B (clase 100), circundada por un área grado B o C (clase 10.000), de acuerdo con las Buenas Prácticas para la Fabricación y Control de Productos Farmacéuticos.(57)(62)

El lugar donde se prepara la mezcla debe estar provisto de una cabina de flujo laminar horizontal, que mantenga una temperatura adecuada entre 24 y 28 °C, una buena iluminación y que se encuentre sellado, para evitar las corrientes de aire y el acceso de personal innecesario. (62)



Figura 2. Campana de Flujo laminar. (revista electrónica de portales médicos.com).

3.1.7 Controles de Calidad para el Área de Preparación

Para garantizar el funcionamiento adecuado de estas áreas se deben realizar controles físicos y microbiológicos.

Controles físicos: se realizan con el fin de garantizar que el lugar cumple con las especificaciones e incluyen la evaluación de los siguientes parámetros:

Temperatura

Humedad

Recuento de partículas

Velocidad del aire

Integridad de los filtros HEPA

Presión del Área

Controles microbiológicos: se realizan con el fin de determinar la cantidad de microorganismos en el aire y en las superficies del área, lo cual influye sobre la calidad microbiológica de los productos elaborados en la misma.

La evaluación de la calidad microbiológica del aire puede realizarse mediante:

Métodos activos

Utilizan dispositivos para tomar un volumen definido de aire y luego determinar las unidades formadoras de colonias (ufc) presentes en él. Un ejemplo de estos dispositivos es el Dispositivo Centrífugo de Reuter, el cual tiene una turbina que aspira el aire y hace que las partículas impacten sobre una tira de agar colocada en la pared interna de la turbina. Es portátil y funciona con baterías.

Sedimentación en placas de Petri

Es uno de los métodos más utilizados para determinar la calidad microbiológica del aire. Las placas contienen un medio nutritivo sólido, se exponen un tiempo determinado en sitios establecidos y luego se incuban.

En este método los microorganismos viables presentes en el aire, son llevados a la superficie del medio sólido por las corrientes de aire presentes en el área.

Es un método fácil de realizar y económico que nos permite obtener información sobre los microorganismos capaces de sedimentar del aire.

La evaluación de la calidad microbiológica de las superficies puede realizarse mediante:

Placas de contacto: Son placas llenas con un medio nutritivo sólido con una superficie convexa que se presionan sobre la superficie plana a evaluar. Se utiliza para superficies planas.

Hisopos: El hisopo humedecido se frota, en tres direcciones, sobre un área predeterminada, luego se coloca en un diluyente para liberar los microorganismos presentes y de allí se toma una alícuota y se siembra en un medio sólido.

Se utiliza para superficies irregulares o de difícil acceso. (49)(57)

3.1.8 Preparación de la Nutrición Parenteral

Previo a la preparación, el personal debe realizarse un lavado de manos vigoroso y usar soluciones desinfectantes, usar ropa adecuada incluyendo gorro, cubre boca y guantes estériles.

El farmacéutico es el responsable de la preparación de la NPT.

La preparación de la NPT, que comprende la evaluación farmacéutica de la prescripción, la manipulación, los controles de calidad, la conservación y el transporte de la NP, exige la responsabilidad y la supervisión directa del farmacéutico.(33)

La evaluación farmacéutica de la prescripción de la NPT en cuanto a su adecuación, concentración y compatibilidad físico-química de sus componentes y dosis de administración, debe ser realizada por el farmacéutico antes del inicio de la preparación. Cualquier alteración en la prescripción, que sea necesaria, en función de la evaluación farmacéutica, debe ser discutida con el médico del equipo que es el responsable de su modificación formal. (12)

Los productos farmacéuticos e insumos para la preparación de la NPT deben ser previamente tratados para garantizar su asepsia externa e inspeccionada visualmente en cuanto a presencia de partículas.

La preparación de la NPT debe ser realizada con técnica aséptica, siguiendo procedimientos escritos y validados y puede hacerse de manera manual, es decir haciendo uso de jeringas agregando en el contenedor cada uno de los compuestos solicitados en la orden hasta completar las cantidades o bien vaciando por gravedad los frascos.

Sin embargo el procedimiento manual tiene las limitaciones de la inspección y cálculo visual de los volúmenes transferidos, así como de la precisión de las calibraciones marcadas en el envase original o los equipos de transferencia. (24)(40)

Además cuando el volumen de nutriciones a preparar es alto supone una elevada carga de trabajo y múltiples manipulaciones que pueden dar lugar a una contaminación del producto final, bien por partículas o por microorganismos.

Por lo que actualmente se cuenta con sistemas automáticos de mezclado, los cuales son el resultado de los avances de la tecnología, con el objetivo de aportar una mayor seguridad, eficiencia y precisión al proceso de preparación. (46)

En Estados Unidos, aproximadamente el 65% de los hospitales utilizan sistemas automatizados durante el proceso de elaboración. Estos sistemas permiten la transferencia de volúmenes desde el envase original al envase final, bien utilizando un sistema gravimétrico o volumétrico. (46)

Los sistemas volumétricos transfieren un volumen específico de líquido mediante una bomba peristáltica.

En los sistemas gravimétricos, la medida de volumen transferido se calcula dividiendo el peso de cada producto por su gravedad específica, convirtiendo así el peso en volumen o viceversa. Una vez que se ha completado la transferencia de todos los líquidos, el sistema compara el peso actual de la bolsa con el peso calculado esperado. (47)



Figura 3. Preparación de NPT, llenado por gravedad.

Ahora bien es importante señalar que con el empleo de sistemas automatizados deben establecerse responsabilidades y requerimientos para su funcionamiento correcto. (23)

Estos requerimientos deben garantizar el nivel de precisión dentro de los límites del 5%, deben poseer además sistemas de alerta y salvaguarda y el software del sistema debe garantizar que se están produciendo unidades nutrientes sin incompatibilidades físico-químicas.

Asimismo, debe proporcionarse por parte del proveedor toda la documentación técnica necesaria para garantizar la seguridad del sistema.

Por lo que la aplicación de buenas prácticas de elaboración y la validación de todos los puntos críticos en forma periódica, resultan una herramienta de control muy importante para detectar posibles errores y/o inconvenientes relacionados con la preparación y conservación de las mezclas de nutrición parenteral magistral. (24) (55)



Figura 4. Preparación de NPT utilizando un sistema automatizado.

3.1.9 Acondicionado de la NPT

Después de la preparación, la NP debe ser sometida a inspección visual para garantizar la ausencia de partículas, precipitaciones, separación de fases y alteraciones del color, así como también debe ser verificada la claridad de las informaciones del rótulo.

La NPT debe ser rotulada con identificación clara del nombre del paciente, composición y demás informaciones legales y específicas.

La NPT debe ser acondicionada en un recipiente atóxico, apirogénico, compatible físico-químicamente con la composición de su contenido, conforme con lo establecido en la presente norma. El recipiente debe mantener la esterilidad y apirogenicidad de su contenido durante la conservación, transporte y administración.

El más usado actualmente son las bolsas EVA sobre todo en mezclas ternarias ya que no contienen plastificantes los cuales en las bolsas de PVC si se encuentran, por lo que al agregar algunos compuestos provocan la emigración de plastificantes como por ejemplo el DEHP o dietil-hexil-thalato.

Las bolsas EVA son permeables al oxígeno, por lo que en mezclas que contengan vitaminas y oligoelementos se deben utilizar bolsas multicapa. (13) (16)

3.1.10 Conservación de la NPT

Las NPT se deben conservar protegidas de la luz y en refrigeración, 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 y del 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 y 25 grados centígrados). (9)

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 de microorganismos debidos a una contaminación inadvertida de la mezcla Se recomienda que las mezclas ternarias no se mantengan más de veinticuatro horas a temperatura ambiente. (22)

Tiempo desde la preparación hasta la completa administración:

- sin micronutrientes..... 5 días en refrigeración (4 grados Centígrados).
- con vitaminas u oligoelementos.... 2-3 días en refrigeración (4 grados Centígrados).
- con vitaminas y oligoelementos..... no se recomienda almacenar.

Si no se refrigera y se mantiene a temperatura ambiente, se aconseja infundir la mezcla en un periodo de 24 horas o descartarla. (1)

3.1.11 Incompatibilidades

Las incompatibilidades fisicoquímicas son interacciones que ocurren in vitro entre un principio activo y otro componente del producto medicinal durante su preparación, almacenamiento o administración.

Las incompatibilidades pueden: causar efectos adversos, modificar la eficacia y la biodisponibilidad inducir cambios en las propiedades fisicoquímicas y en la estabilidad, disminuir la aceptabilidad del producto o bien disminuir la conveniencia del uso del producto.

La compatibilidad de los medicamentos es de suma importancia para asegurar una adecuada terapia a los pacientes. Por lo tanto el conocimiento de este tema permite que la administración conjunta de fármacos se realice con eficiencia, seguridad y confiabilidad.

Las incompatibilidades se pueden producir entre:

Medicamentos entre sí.
Medicamentos y excipientes.
Excipientes entre sí.
Medicamentos y envases.
Excipientes y envases. (39)

Las incompatibilidades han sido arbitrariamente divididas en: Físicas, Químicas y Terapéuticas

Las incompatibilidades terapéuticas también son conocidas como interacciones medicamentosas, ocurren *in vivo* luego de la administración del medicamento y son interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico.

Incompatibilidades físicas

Son observables fácilmente y pueden detectarse por cambios en el aspecto de las mezclas, por ejemplo: cambio de color, formación de gas o formación de precipitado.

La reacción de Maillard que se produce al reaccionar los aminoácidos con la glucosa, da lugar a una coloración que va del amarillento al pardo oscuro. El desarrollo de esta reacción depende de las concentraciones, del pH de la mezcla (el pH elevado la favorece), del tiempo y de la temperatura. Los aminoácidos básicos, como lisina e histidina son los que presentan mayor probabilidad de reaccionar.

Entre las multivitaminas varias presentan inestabilidad físico-química, sin embargo es raro que aparezcan alteraciones clínicas asociadas.

Este aspecto adquiere importancia cuando se añaden las vitaminas a nutriciones preparadas con varios días de antelación a su administración, en pacientes con déficits importantes o pacientes que reciben NPT durante largos periodos. Así la vitamina A sufre degradación y adsorción al material plástico de la bolsa. La degradación del ácido ascórbico puede dar lugar a la precipitación de oxalato cálcico, ya que el ácido oxálico producido en su degradación reacciona con el calcio. La degradación del ácido ascórbico está relacionada con la cantidad de oxígeno presente con el cual reacciona.

La tiamina puede degradarse por la presencia de bisulfito sódico. Esta degradación depende de la concentración de bisulfito, de modo que concentraciones superiores a 3 mEq/l producen una degradación significativa de la tiamina y también de la vitamina A. (36) (37)

La presencia de oligoelementos puede acelerar la degradación de las vitaminas hidrosolubles, por lo que se recomienda alternar la administración de oligoelementos y vitaminas, no formulándolos juntos en la nutrición.

Las reacciones de degradación de las vitaminas están además influenciadas por el pH, la luz ultravioleta y la temperatura. Para evitar estos problemas se recomienda añadir las vitaminas justo antes de la infusión y dar una estabilidad reducida a las Nutriciones Parenterales que llevan adicionadas vitaminas, recomendándose un máximo de 24 horas como ya anteriormente se mencionó.(32)(39)

Otra forma de clasificarlas es como incompatibilidades fisicoquímicas y dentro de estas tenemos las siguientes: Precipitación de ácidos y bases no ionizados, Precipitación cuando se diluyen soluciones que contienen co-solventes, precipitación por interacciones iónicas y formación de complejo.

Los principales riesgos de las incompatibilidades en las mezclas de nutrición parenteral se producen cuando se forman macro precipitados de 5-7 mm y estos pasan a la circulación sistémica. Estos precipitados se pueden desarrollar cuando se añade una combinación incompatible de varias sales de electrólitos. El problema principal lo representan las sales de calcio, las cuales son muy reactivas siendo la precipitación de fosfato cálcico una de las incompatibilidades más peligrosas. La formación de estas sales se puede evitar teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: las sales de gluconato de calcio son menos reactivas que el cloruro de calcio.

El empleo de sales orgánicas de fosfato es preferible a las inorgánicas y las monobásicas preferibles a las dibásicas.

Las sales de fosfato deben añadirse a la mezcla antes que las de calcio y nunca de forma consecutiva las dos.

Se recomienda añadir el calcio hacia el final de la nutrición.

En el caso de ser necesaria la adición de sales alcalinizantes, debe emplearse acetato de sodio o potasio, en vez de bicarbonato.

La precipitación de fosfato cálcico depende de varios factores como son el pH, la concentración de ambos iones, la presencia de otros cationes divalentes y la temperatura.

El pH es uno de los factores determinantes de la compatibilidad entre calcio y fosfato, de modo que la solubilidad disminuye al aumentar el pH final de la mezcla. El pH ácido favorece la forma monobásica de fosfato, más soluble. La concentración de calcio libre es el segundo factor en importancia, siendo preferible utilizar sales orgánicas (gluconato cálcico) que presentan un menor grado de disociación.

El magnesio forma complejos más solubles y estables con el fosfato, por lo que la adición del magnesio tras el fosfato, disminuye la concentración de fosfato en solución capaz de reaccionar al añadir el calcio, disminuyendo el riesgo de precipitación.

El calcio y el magnesio pueden reaccionar con el bicarbonato, formando precipitados de bicarbonato cálcico y de magnesio, por lo que se recomienda emplear sales de acetato en vez de bicarbonato. (24)(29)(30)

La temperatura elevada aumenta el riesgo de precipitación de fosfato cálcico. Este proceso puede producirse después de la preparación de la nutrición, durante su conservación o su administración, siendo especialmente peligroso al no ser visible en la inspección previa, pero pudiendo desarrollarse dentro del catéter debido a la temperatura del organismo.

Respecto a los lípidos, la estabilidad de la emulsión está influenciada por la presencia y concentración de determinados cationes especialmente di- y trivalentes) en la nutrición parenteral, el pH (siendo el pH de máxima estabilidad de 5-10) y las temperaturas extremas (<0 °C o > 30 °C). Para disminuir su inestabilidad las preparaciones lipídicas suelen llevar adicionado un agente emulsificante (lecitina de huevo, oleato sódico). La velocidad de agregación de las partículas depende de la concentración de determinados electrólitos y oligoelementos, considerándose que cuánto mayor es la valencia, mayor es el efecto desestabilizante. Hay 2 estadios de desestabilización de la emulsión: la floculación y la coalescencia.

En la floculación las partículas comienzan a agregarse pero no están fusionadas porque todavía existe la película de emulsificante alrededor de los glóbulos siendo este proceso reversible mediante agitación. (14)(15)(16)

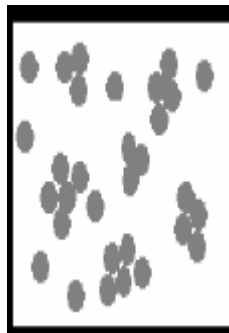


Figura 5. Partículas formando agregados “Floculación”. (Presentación SAFE Q.F.B. Ilda Minerva Mata Morales).

El cremado es una incompatibilidad que se presenta cuando los agregados son de mayor tamaño y se desplazan rápidamente hacia la superficie de la emulsión lipídica, se caracteriza por la presencia de una capa cremosa visible en la superficie de la emulsión.

El estadio final de desestabilización de la emulsión es la coalescencia, en la que tiene lugar agregados de partículas lipídicas de tamaño entre 5 y 50 mm. Esta situación ya es irreversible y se caracteriza por la aparición de gotas de grasa de color amarillento flotando en la superficie de la nutrición dando lugar finalmente a la rotura de la emulsión.

La presencia de estas gotas debe considerarse insegura e inaceptable para la administración de la nutrición, debido a las complicaciones pulmonares que se pueden producir al obstruir estas partículas los capilares pulmonares (embolia pulmonar, infección respiratoria, distress respiratorio, etc.). Como valor umbral de la estabilidad de la emulsión en las mezclas de NPT se considera que cuando el porcentaje de partículas de grasa mayores que 5 μm supera el 0,4% tiene lugar la separación de las fases. Desde el punto de vista clínico, el 99% de los glóbulos de grasa deben ser inferiores a 1 μm y la presencia de glóbulos superiores a 5 μm debe ser inferior o igual al 0,05%. (28)



Figura 6. Incompatibilidad física en la cual se observa una capa cremosa en la superficie “Cremado”. (Presentación SAFE Q.F.B. Ilda Minerva Mata Morales).

3.1.12 Controles aplicados a la NPT

La responsabilidad del Servicio de Farmacia es dispensar nutriciones parenterales garantizando que su formulación, condiciones de preparación, identificación, estabilidad, conservación y administración son correctas y apropiadas de acuerdo con las características del paciente en forma individual. La elaboración de Nutriciones Parenterales constituye la fórmula magistral de mayor complejidad debido a la gran cantidad de componentes que intervienen en su formulación (aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos), el riesgo de incompatibilidades entre ellos, su estabilidad limitada y su posible contaminación, riesgos que pueden afectar negativamente al paciente, en ocasiones con consecuencias muy graves. (24) (42) (43)

La preparación correcta de las mismas debe cumplir los objetivos de minimizar o eliminar la frecuencia, gravedad y tipo de complicaciones que pueden estar relacionados con su administración, así como garantizar su eficacia y su utilización costo-beneficio. (43)

De este modo en la preparación de una NPT hay múltiples puntos críticos que deben estar perfectamente controlados para prevenir tanto los errores de medicación, como para garantizar la formulación correcta de estas mezclas. Las áreas críticas comprenden desde el proceso de prescripción, preparación hasta la administración al paciente. Por lo que además de la evaluación periódica a las áreas, las mezclas deben ser evaluadas también. (40)

Dentro de los controles podemos considerarlos en tres partes:

- Controles físicos
- Controles fisicoquímicos
- Controles microbiológicos

Controles Físicos

El control físico es el más sencillo de realizar, tanto por su rapidez como por los medios técnicos necesarios para llevarlos a cabo. (24)

Su finalidad es detectar a través de la inspección directa al contenedor de la Mezcla sea cual sea, la presencia de incompatibilidades de orden físico, estas incompatibilidades suelen ser el resultado de una solubilización inadecuada, de reacciones ácido-base que producen compuestos no iónicos poco solubles o de aquellos otros fenómenos dependientes de la concentración del medicamento adicionado a la solución intravenosa. Los controles físicos más usuales son:

Perdida de vacío

Cuando un frasco con solución contiene vacío, al inyectar un aditivo, el émbolo de la jeringa baja sin dificultad, esto es porque el frasco contiene cierto volumen de vacío que succiona el líquido.

Si el émbolo de la jeringa se comporta de manera contraria, el frasco a perdido presión de vacío. Esta prueba se realiza en el momento de la preparación de la mezcla intravenosa.

Integridad física del contenedor

En este control se verifica que no haya salida del producto ya sea de la bolsa EVA en el caso de la nutrición parenteral o bien de los contenedores de plástico o frascos de vidrio, si se trata de estos últimos, se observa que no tengan fisuras, se revisa que el tapón de goma no tenga fugas y en el caso de los contenedores EVA o de PVC, la bolsa debe ser presionada para detectar la posible salida de producto.

Identificación de partículas visibles

La preparación de las mezclas intravenosas en general implica la generación de partículas al reconstituir medicamentos y después extraer ese medicamento, por lo que es necesario aplicar técnicas adecuadas, sin embargo para detectar la presencia de estas los contenedores son inspeccionados de manera individual con el objeto de detectar la presencia de partículas catalogadas como claras y oscuras, esta revisión se realiza en el módulo de inspección óptica. Esto es para partículas con un diámetro de 50 micras o más.

Las partículas de menor tamaño solo pueden ser observadas con técnicas microscópicas que consisten en hacer pasar una cantidad de la mezcla intravenosa a través de una membrana filtrante de 0.45 micras, seguida de la examinación del filtro al microscopio, para su identificación y cuantificación.

Precipitación

La formación de precipitados generalmente es consecuencia de reacciones ácido-base y cambios de pH, por lo que se debe mantener un estricto control de estos factores. La revisión a este respecto es sencilla ya que al observar a simple vista se puede identificar la presencia de estos.

Formación o cambio de color

El cambio de color y/o obscurecimiento de una Nutrición parenteral, no siempre indica degradación química o incompatibilidad, ya que muchos aditivos son los causantes de estas coloraciones y estos cambios también se pueden observar a simple vista.

Formación de gas, espuma, turbidez y nebulización

A través de este control, se trata de comprobar visualmente el desprendimiento de gases y la formación de espuma, la cual se puede deber a la presencia de aniones y/o cationes orgánicos que interaccionan produciendo suspensiones turbias o nebulizadas en la Mezcla Intravenosa (MIV) por lo que hay que evitar su formación.

Creosidad, Agregación y/o floculación, Coalescencia y Ruptura de la emulsión grasa son algunos de los procesos que se pueden presentar en una Nutrición Parenteral debido a la

presencia de tantos compuestos; algunos de estos fenómenos son reversible y otros no, sin embargo la identificación de estas antes de acondicionar la mezcla es muy importante por lo que nuevamente a través de una inspección visual se logra su identificación. (18)

Identificación correcta de la Mezcla Intravenosa

En este apartado cabe mencionar que contar con un sistema homogéneo de identificación de cada una de las mezclas intravenosas preparadas en el servicio de farmacia ayuda a su control ya sea previo a la preparación y los datos que como mínimo deben de colocarse en la mezcla son los siguientes: datos del paciente, formulación de la mezcla intravenosa, volumen total, velocidad de infusión, condiciones de almacenamiento, nombre del médico responsable de la prescripción y nombre del farmacéutico que preparó la mezcla. (28)

Controles Fisicoquímicos

La finalidad de los controles fisicoquímicos es detectar la presencia de incompatibilidades de tipo químico que implican una degradación irreversible de algunos componentes de la mezcla. Este tipo de incompatibilidades pueden o no ser visibles y es necesario el uso de parámetros fisicoquímicos y de aparatos más sofisticados para detectarlas.

Algunos de los controles fisicoquímicos más utilizados son:

pH

La mayoría de los medicamentos son menos solubles en su forma no ionizada. El porcentaje de la forma ionizada, para bases y ácidos se puede calcular por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbach, así los ácidos débiles serán más solubles en soluciones con un pH al menos 2 unidades por encima de su pKa y para las bases débiles 2 o más unidades de pH por debajo de su pKa, a tales valores de pH estos medicamentos se encontraran al menos en un 99% en su forma ionizada.

La determinación del pH de las mezclas intravenosas se puede realizar utilizando tiras reactivas.

Osmolaridad

Se considera que el rango de osmolaridad de una NPT estable es de 280 a 300 mOsm y su determinación se puede hacer matemáticamente tomando en cuenta los valores de osmolaridad de cada uno de los compuestos que forman la NPT o bien a través de un osmómetro.

Espectrofotometría Ultra Violeta Visible

Control Microbiológico

Dado que la nutrición Parenteral es una preparación estéril, el proceso de elaboración debe garantizar el mantenimiento de las condiciones de asepsia durante la manipulación para conseguir la esterilidad del producto final.

La composición de la NPT constituye un medio de cultivo idóneo para determinados gérmenes, sobre todo Gram negativos y hongos sobre todo *Candida albicans*.

El control microbiológico para una Mezcla Intravenosa se divide en dos:

Control de pirógenos

Esta prueba se determina sobre cultivos de amebocitos de *Limulus polyphemus* para identificar endotoxinas pirógenas. Esta prueba se basa en la combinación de cantidades específicas del lisado de los amebocitos con la disolución problema, manteniendo en incubación a 37 grados centígrados durante una hora; se comprueba la formación o ausencia de un agregado de proteínas. La formación del gel coagulado indica contaminación de la mezcla por pirógenos.

Control Bacteriológico.

Los controles bacteriológicos más empleados son: Prueba de esterilidad por siembra directa o prueba de esterilidad por membrana.

Mediante la realización de estas pruebas se puede determinar el efecto que la mezcla produce en un animal, un órgano, un tejido, en cultivos celulares o en microorganismos, lo cual será indicativo de la respuesta terapéutica que producirá cuando se administre al paciente. (17) (49)

3.2 Citostáticos

La oncología es la parte de la medicina que se ocupa del estudio de enfermedades tumorales malignas también denominadas neoplásicas o cáncer. (7)

El cáncer es una enfermedad en la que tiene lugar una multiplicación y una diseminación incontroladas en el interior del organismo de formas anormales de las propias células del cuerpo.

Es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Cabe esperar que una persona de cada cinco muera de cáncer en Europa y en Estados Unidos. (6)

El cáncer surge como consecuencia de una serie de cambios genéticos. Las células cancerosas tienen cuatro características que las distinguen de las células normales: proliferación incontrolada, pérdida de función debido a ausencia de la capacidad para diferenciarse, invasividad, capacidad para producir metástasis.

En la actualidad existen tres tipos de tratamiento para el cáncer a saber: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

En este trabajo nos enfocaremos en el conjunto de tratamientos farmacológicos antineoplásicos porque son los que se manejan dentro de la central de mezclas.

Podemos definir a los agentes quimioterapéuticos como aquellos fármacos capaces de dañar a las células malignas respetando relativamente al organismo, cabe destacar que los fármacos actualmente disponibles son de baja especificidad antineoplásica pues su acción se extiende a las células normales, sobre todo a las de crecimiento rápido como son las del tejido hematopoyético y el epitelio intestinal.(5)

Existen más de 100 fármacos antineoplásicos que se suelen usar en combinación, la mayoría de estos agentes son antiproliferativos es decir la mayoría lesiona el ADN y de esta manera inicia la apoptosis. Estos medicamentos se pueden clasificar de muchas maneras una de las mas comunes es según su mecanismo de acción, por lo tanto tenemos los citostáticos activos sobre el ADN, dentro de los cuales podemos encontrar los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los antibióticos citostáticos, los derivados del platino, inhibidores de la mitosis como los derivados de la vinca y los taxoides, los factores extracelulares como los interferones y los potenciadores de las defensas inmunitarias como anticuerpos monoclonales y los enzimáticos.(6)

3.2.1 Tipos de quimioterapia

Los principales fármacos antineoplásicos se pueden dividir en las siguientes categorías:

Fármacos citotóxicos que incluyen:

Agentes alquilantes y compuestos relacionados que actúan formando enlaces covalentes con el ADN e impiden de esta manera la replicación celular, alcanzando su mayor nivel de actividad durante la fase de reposo celular.

Existen varios tipos de agentes alquilantes que se utilizan en los tratamientos de quimioterapia: tenemos a las mostazas nitrogenadas como son la ciclofosfamida, ifosfamida, estramustina, melfalán y clorambucilo. Están también las nitrosureas: carmustina, lomustina y estreptozocina. Estos compuestos son únicos debido a que, a diferencia de la mayoría de los tipos de tratamiento de quimioterapia, éstas pueden atravesar la barrera hematoencefálica por lo que se emplean para el tratamiento de tumores cerebrales.

Se encuentran en este grupo también los alquilsulfonatos dentro de los que destaca el bisulfán, el cual ejerce un efecto selectivo sobre la médula ósea. Otros fármacos alquilantes son las sales de metal: carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. (6)(7)

Antimetabolitos

Los antimetabolitos son tipos de tratamientos de quimioterapia muy similares a las sustancias normales que se encuentran dentro de la célula. Cuando las células incorporan

estas sustancias a su metabolismo celular pierden la capacidad de dividirse. Los antimetabolitos son específicos al ciclo celular. Atacan las células en fases muy específicas del ciclo. Los antimetabolitos se clasifican de acuerdo con las sustancias con que interfieren. Aquí se encuentran los antagonistas del ácido fólico destacando el metotrexato, el cual es el más empleado sobre todo para administrarse por vía oral, aunque también se pueden aplicar por vía intravenosa, intramuscular o intratecal. Este medicamento tiene una baja liposolubilidad y por tanto no atraviesa la barrera hemato encefálica. Están también los análogos de la pirimidina como: 5-fluoruracilo, floxuridina, citarabina, capecitabina y gemcitabina, análogos de las purinas como son: fludarabina, pentostatina, cladribina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina. (8)

Antibióticos citotóxicos

Los antibióticos citotóxicos son tratamientos químicos realizados con productos naturales producidos por algunas especies de hongos del género *Streptomyces*. Estos fármacos actúan durante múltiples fases del ciclo celular ejercen sus efectos principalmente al actuar de forma directa sobre el ADN, se consideran específicos al ciclo celular. Existen varios tipos de antibióticos antitumorales:

Las antraciclinas el principal antibiótico antracíclico antineoplásico es la doxorubicina, también se encuentra aquí la daunorubicina, la epirubicina, la mitoxantrona y la idarubicina. También están las cromomicinas: dactinomicina y plicamicina y otros compuestos como la mitomicina y la bleomicina.

Derivados de plantas

Dentro de este grupo se encuentra los alcaloides vegetales que son tratamientos de quimioterapia derivados de determinados tipos de plantas. Los alcaloides de la vinca se producen a partir de la planta vinca rosea (*Catharanthus rosea*). Los taxanos se producen a partir de la corteza del árbol tejo del Pacífico (*Taxus*). Los alcaloides de la vinca y los taxanos también se conocen como agentes antimicrotubulares. Las podofilotoxinas son derivados de la manzana de mayo o "mandrágora americana". Los análogos de la camptotecina son derivados del "árbol de la felicidad" asiático (*Camptotheca acuminata*). Las podofilotoxinas y los análogos de la camptotecina también son conocidos como inhibidores de la topoisomerasa, que se usan en determinados tipos de quimioterapia. Los alcaloides vegetales son específicos al ciclo celular. Esto significa que atacan las células durante diversas fases de la división.

Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina y vinorelbina.

Taxanos: paclitaxel y docetaxel.

Podofilotoxinas: etopósido y tenipósido.

Análogos de camptotecina: irinotecán y topotecán.

Inhibidores de las topoisomerasas

Los inhibidores de la topoisomerasa son tipos de fármacos de quimioterapia que interfieren en la acción de las enzimas topoisomerasas (topoisomerasa I y II). Durante el proceso de los tratamientos de quimioterapia, las enzimas topoisomerasas controlan la manipulación de la estructura del ADN necesaria para la replicación.

Inhibidores de la topoisomerasa I: irinotecán, topotecán.

Inhibidores de la topoisomerasa II: amsacrina, etoposida, fosfato de etoposida, teniposida.

Antineoplásicos misceláneos

Inhibidor de reductasa ribonucleótida: hidroxiurea.

Inhibidor de los esteroides adrenocorticales: mitotano.

Enzimas: asparaginasa y pegaspargasa.

Agente antimicrotubular: estramustina.

Retinoides: bexaroteno, isotretinoína, tretinoína (ATRA).

Hormonas

Los tumores derivados de tejidos sensibles a hormonas pueden ser dependientes de estas y por tanto su crecimiento puede inhibirse por las hormonas que tienen acciones opuestas, por antagonistas hormonales o por fármacos que inhiben la síntesis de hormonas implicadas y aquí tenemos a los Glucocorticoides los estrógenos los progestágenos antagonistas hormonales como los anti estrógenos, anti andrógenos y los Inhibidores de la síntesis de hormonas suprarrenales.

Isotopos Radioactivos

Los isotopos radioactivos son importantes en el tratamiento de algunos tumores se utiliza el yodo radioactivo para tratar tumores de tiroides. (6)(7)

En el caso de los citostáticos, su número y utilización ha aumentado considerablemente en los últimos años, por lo que entre los trabajadores sanitarios ha surgido una preocupación con respecto al posible riesgo laboral del manejo de estos fármacos.

Los estudios clínicos indican que muchos medicamentos tienen propiedades carcinógenas, mutagénicas y teratogénicas o cualquier combinación de ellas, la exposición a estos fármacos puede producirse por: inhalación, absorción e ingestión.

Al desarrollar el plan y las técnicas del procedimiento de preparación deberán consultarse las normas recomendadas de manejo seguro de cada departamento que prepara, administra, almacena o elimina materiales de los fármacos quimioterapéuticos utilizados. (8)

Si el farmacéutico encargado de la preparación de estos fármacos no lleva la protección adecuada, ni toma las precauciones debidas, corre un riesgo del todo innecesario, se han descrito las siguientes reacciones: alergias, pigmentaciones, dermatitis, mucositis, quemaduras, cefaleas, náuseas, vértigos, etc. ya que la mayoría de los citostáticos pueden absorberse a través de la piel y mucosas durante la preparación del fármaco o bien pueden ser inhalados al retirar las agujas de los viales o al haber expulsión del aire de las jeringuillas, etc.

Pueden también ingerirse al crearse microgotas ambientales debido a un efecto aerosol durante la apertura de las ampollas y quedar suspendidas en el aire.

La preparación de diluciones de antibióticos y citostáticos forma parte del trabajo que a diario se realiza en la central de mezclas cabe mencionar que aun cuando cada una de las áreas que conforman la central comparten procedimientos también tienen sus particularidades.

3.3 Antibióticos

En el sentido más estricto los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, sin embargo actualmente el termino se utiliza para tratar una infección por lo que normalmente es inofensivo para el huésped (aunque ocasionalmente puede producirse una reacción adversa al medicamento o puede afectar a la flora bacteriana normal del organismo). (5)

3.3.1 Clasificación

Existen multitud de clasificaciones de los antibióticos. La más habitual los agrupa en función de su mecanismo de acción frente a los organismos infecciosos, otra clasificación agrupa a los antibióticos en función de las bacterias contra las que son eficaces y también se pueden clasificar en función de su estructura química. (7)

En base a su estructura química se clasifican en:

Antibióticos Betalactámicos. Todos los betalactámicos tienen un anillo betalactámico en su estructura. Las diferencias existentes en el anillo y en las cadenas laterales de la estructura básica influyen en las propiedades farmacológicas, la actividad y el espectro. Dentro de este grupo se encuentran las penicilinas las cefalosporinas, los carbapenemes, los monobactámicos, los inhibidores de beta lactamasa. Todos estos son compuestos bactericidas que actúan inhibiendo la formación de la pared celular y promoviendo la activación de enzimas autolíticas.

Los efectos colaterales de las penicilinas consisten en hipersensibilidad inmediata o retardada, erupciones cutáneas, fiebre y shock anafiláctico (reacciones anormales al fármaco).

Dentro de este grupo tenemos medicamentos como el imipinem, el meropenen, el sulbactam y el tazobactam.

Glucopéptidos

Son sustancias polipeptídicas de una estructura química compleja. Se incluyen en este grupo la vancomicina y la teicoplanina. Interfieren en la síntesis de la pared celular bacteriana por unirse al extremo terminal D-alanina-D-alanina de las cadenas polipeptídicas.

Bacitracina

Es un polipéptido con un espectro similar al de la penicilina. Se caracteriza por inhibir la formación de la pared celular.

Polimixinas

Son antibióticos polipeptídicos que presentan una cola liposoluble, que se une a los fosfolípidos de la membrana y una cabeza hidrófila. Se designan con las letras A, B, C, D y E, pero solo la polimixina B y la E están disponibles para usos clínico. Se comportan como detergentes catiónicos que desorganizan la superficie externa de la membrana celular modificando sus propiedades osmóticas, debido a la alteración de los sistemas de transporte activo y la barrera de permeabilidad selectiva, que determinan la pérdida de los componentes citoplasmáticos y la posterior destrucción de la bacteria.

Macrólidos

Los macrólidos se caracterizan por tener en su estructura química un anillo lactónico macrocíclico de 14 o 16 átomos de carbono al que se unen diversos desoxiazúcares. Se clasifican en macrólidos de 14 átomos de carbono como eritromicina, roxitromicina, claritromicina y diritromicina; de 15 átomos de carbono azitromicina y de 16 átomos de carbono josamicina, espiramicina y midecamicina. Generalmente presentan acción bacteriostática pero pueden ser bactericidas a altas dosis. Actúan inhibiendo la síntesis de proteínas por fijación al sitio P de la subunidad ribosomal 50S. Los efectos secundarios de este grupo de fármacos incluyen náuseas, vómitos y diarrea; pueden producir de forma excepcional alteraciones auditivas transitorias.

Lincosamidas

La estructura básica de las lincosamidas es un aminoácido unido a un aminoazúcar. El primer compuesto fue la lincosamida y mediante modificaciones en su estructura se obtuvo una serie de derivados entre ellos la clindamicina. Intervienen en la inhibición de la síntesis proteica por unión a la subunidad 50S del ribosoma y bloqueo de traspeptidación, la

clindamicina se usa frecuentemente en infecciones producidas por microorganismos anaerobios.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos constituidos por un núcleo policíclico común formado por cuatro anillos bencénicos unidos.

Por sustitución de los diferentes radicales en estos anillos, se desarrollan los diferentes miembros de este grupo: doxicilina, minociclina, tetraciclina, oxitetraciclina y clortetraciclina, que difieren principalmente en sus propiedades farmacológicas, actúan al inhibir la síntesis de proteínas al unirse de manera reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano por lo que bloquean la fijación del aminoacil-ARN al sitio aceptor en el complejo ribosómico y de esta manera impiden la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento.

Son antibióticos de amplio espectro eficaces frente a cepas de estreptococos, bacilos Gram negativos, las bacterias del género *Rickettsia* (las bacterias que producen el tifus) y espiroquetas (las bacterias que producen la sífilis).

Se emplean también en el tratamiento del acné, la enfermedad inflamatoria pélvica, las infecciones del tracto urinario, las bronquitis y la enfermedad de Lyme.

Debido a su amplio espectro, las tetraciclinas pueden, en ocasiones, alterar el equilibrio de la flora bacteriana interna que normalmente es controlada por el sistema inmunológico del organismo; esto puede producir infecciones secundarias en el tracto gastrointestinal o la vagina, por ejemplo. Las tetraciclinas se emplean cada vez menos debido a la aparición de gran número de cepas bacterianas resistentes. Su uso está contraindicado en niños menores de ocho años y mujeres embarazadas por su acumulación en las zonas de crecimiento del hueso y en los dientes, produciendo una pigmentación característica.

Aminoglucósidos

Estos fármacos contienen en su estructura una base nitrogenada y dos o más aminoazúcares unidos por medio de enlaces glucosídicos a un grupo hexosa los aminoglucósidos clínicamente más utilizados son: estreptomina, neomicina, gentamicina, kanamicina y tobramicina. Son agentes bactericidas activos sobre células bacterianas en crecimiento. Su efecto se debe a su unión irreversible a las subunidades ribosómicas 30S y/o 50S, por lo que inhiben la síntesis proteica y provocando errores en la lectura del código genético.

La estreptomina es el más antiguo de los aminoglucósidos y, después de la penicilina, el antibiótico que ha sido más empleado. En ocasiones se utilizan en combinación con la penicilina.

Todos los miembros de esta familia en especial la neomicina tienen mayor toxicidad que la mayor parte del resto de los antibióticos.

El cloranfenicol es una molécula con un núcleo nitrobenzeno, que se obtuvo por síntesis como paranitrofenil aminopropenediol. Es un antibiótico bacteriostático que inhibe la síntesis proteica ya que se fija estereoespecíficamente a las subunidades ribosómicas 50S impidiendo la transpeptidación entre los aminoácidos de la cadena peptídica y con facilidad puede producir efectos tóxicos.

Isoxazolidinonas

Son compuestos policíclicos de síntesis con elevada actividad bacteriostática, que interfieren en el inicio de la síntesis de proteínas enzimáticas inducibles. Como representante de este grupo destaca la linezolidina, compuesto por un único enantiómero de centro asimétrico en el anillo de oxazolidinona, que ejerce su acción a través de la inhibición de la formación del complejo 70S, complejo de iniciación esencial en el proceso de síntesis proteica, por unión al sitio 23S del ARN ribosomal bacteriano de la subunidad 50S.

Quinolonas

Las quinolonas presentan una estructura básica cíclica compuesta de un anillo tipo piridona, con un ácido carboxílico libre en posición 3 y un átomo de nitrógeno en posición 1 y un segundo anillo que puede ser bencénico, uno de los primeros fue el ácido nalidíxico, la incorporación de un átomo de flúor en la posición 6 dio lugar a la aparición de las fluoroquinolonas, permitiendo el desarrollo de nuevos derivados químicos con mejor actividad antimicrobiana como ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, entre otros.

Estos agentes interfieren en la síntesis de ADN y producen un efecto bactericida debido a que inhiben la actividad de la ADN-girasa, lo que impide el enrollamiento del cromosoma bacteriano

El ácido nalidíxico es activo frente a enterobacterias y microorganismos enteropatógenos y se utiliza en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas.

Las fluoroquinolonas son activas frente a la mayoría de los microorganismos Gram negativos y Gram positivos aerobios.

Sulfamidas

Las sulfonamidas son antibióticos bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro, presentan en su estructura un grupo paraamino esencial para la actividad. Las distintas modificaciones de la cadena lateral del ácido sulfónico han determinado la aparición de numerosos compuestos relacionados eficaces contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y muchas bacterias Gram negativas.

Al ser análogos estructurales del ácido paraaminobenzoico (PABA), esencial en la síntesis del ácido fólico en las bacterias, actúan por inhibición competitiva con el PABA por la

dihidropteroato sintetasa, enzima esencial en la síntesis del ácido tetrahidrofólico necesario para la síntesis de purinas y pirimidinas y por consiguiente para la síntesis de ácidos nucleicos produciendo la inhibición del crecimiento bacteriano. Sin embargo, la aparición de resistencias entre las bacterias Gram negativas a las sulfonamidas, hacen que estos antibióticos se empleen hoy en día en situaciones muy concretas, como el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, contra ciertas cepas de meningococo, o como profilaxis de la fiebre reumática. Los efectos colaterales incluyen alteraciones del tracto gastrointestinal e hipersensibilidad.

Trimetoprima y derivados

De estructura similar a la pirimidina con análogos de la mitad aminohidroxipirimidina de la molécula de ácido fólico. Al igual que las sulfamidas, interfieren en la síntesis del ácido tetrahidrofólico, pero en este caso por inhibición competitiva de la dihidrofolato-reductasa y por consiguiente se produce la inhibición del crecimiento bacteriano.

Otros antimicrobianos

El metronidazol es un antimicrobiano bactericida con actividad exclusiva frente a bacterias anaerobias y protozoos flagelados. (7)(8)

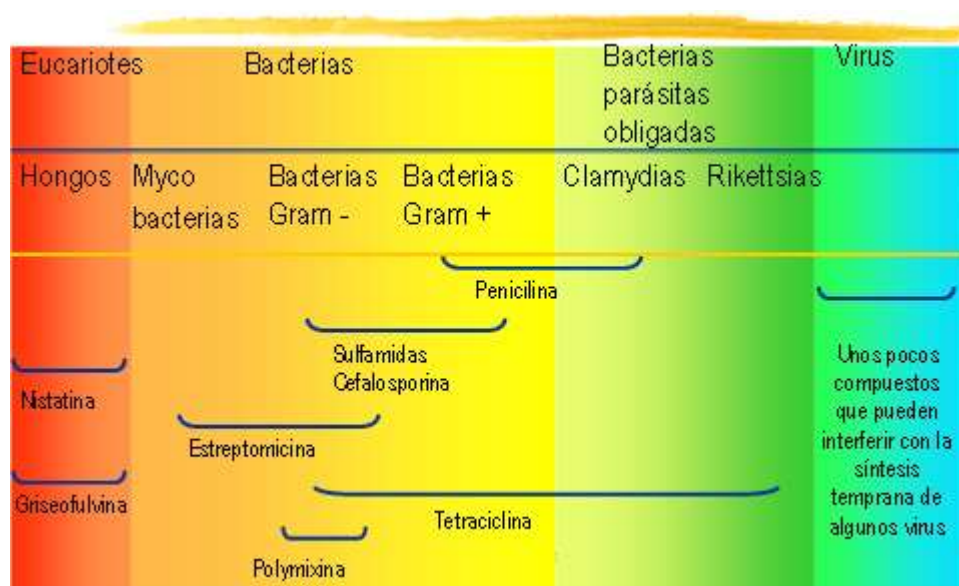


Figura 7. Espectro de acción de los antibióticos.

3.3.2 Mecanismos de acción

La acción del agente antibacteriano es lograda mediante los siguientes mecanismos de acción: inhibición de la síntesis de la pared celular, inhibición de la síntesis de proteínas, inhibición del metabolismo bacteriano, inhibición de la actividad o síntesis del ácido nucleico y/o alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular.

Con cualquiera de estas acciones o con una combinación de ellas, el germen es incapaz de sobrevivir

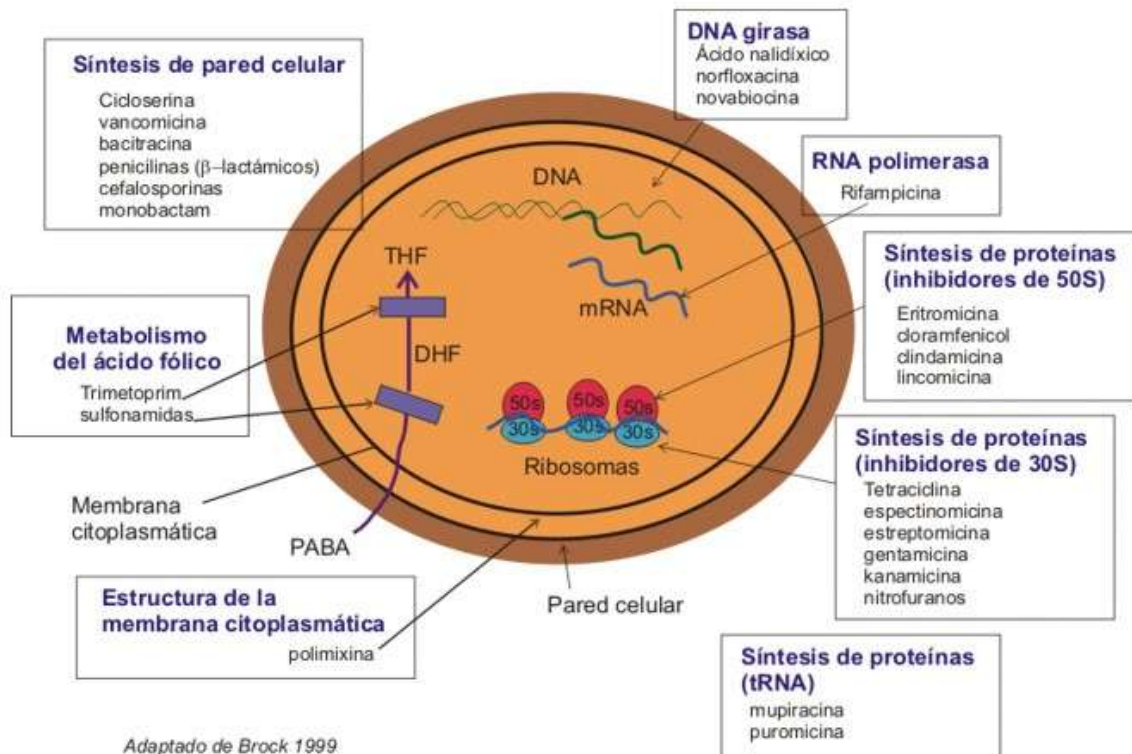


Figura 8. Representación esquemática de los distintos mecanismos de acción de los antibióticos. (www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/.../image005.jpg).

Otros medicamentos ampliamente usados son los que a continuación se mencionan.

Antimicóticos y Antifúngicos

Las enfermedades ocasionadas por hongos reciben el nombre de micosis y pueden afectar a la piel, las uñas, el pelo y las mucosas, según la estructura química de los antifúngicos se dividen en poliénicos, no poliénicos, azoles, pirimidinas fluoradas y alilaminas.

Poliénicos

Dentro de este grupo se encuentra la Anfotericina B, que se caracteriza por presentar en su estructura un anillo macrólido que se cierra mediante una lactona o un éster. Se une con el ergosterol de la membrana celular de los hongos, desencadenando una alteración en la permeabilidad de la membrana que conlleva la salida de los componentes intracelulares.

No poliénicos

Aquí se encuentra la griseofulvina que es un antifúngico natural que inhibe la síntesis de las proteínas y los ácidos nucleicos de la pared celular de hongos en crecimiento activo, por unión a los microtúbulos celulares, interfiriendo en la mitosis.

Azoles

Se caracterizan por presentar en su estructura un anillo azólico de cinco átomos unido a otros anillos aromáticos. Dentro de este grupo se encuentran compuestos como el cotrimoxazol, miconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol e itraconazol los cuales interfieren con la síntesis del ergosterol, inhibiendo la enzima del citocromo P-450, que transforma lanosterol en ergosterol.

Equinocandinas

Estas moléculas lipopeptídicas están formadas por un núcleo peptídico unido a un grupo hidrófobo por medio de un átomo de nitrógeno en el amino terminal, que integra gran cantidad de moléculas debido a la posibilidad de introducir diferentes ácidos grasos. Su mecanismo de acción radica en la inhibición de la 1,3-beta-glucano-sintetasa, enzima responsable de formar polímeros de glucano, esenciales en la pared fúngica. Destaca en este grupo la caspofungina.

Pirimidas fluoradas

Se encuentra aquí la Fluorocitosina, que es un compuesto derivado de la citosina que en el organismo se transforma en 5-fluorouracilo produce la inhibición de la síntesis del ADN por inhibición no competitiva de la timidilato sintetasa.

Alilaminas

Naftifina y Terbinafina estos compuestos intervienen en las primeras etapas de la síntesis del ergosterol por inhibición de la enzima escualeno-epoxidasa.

Antivíricos

Los virus son moléculas de ADN o ARN rodeadas por una envoltura proteica que necesitan células viables para multiplicarse. El número de fármacos antivirales es escaso comparado con la amplia gama de antibacterianos. Esta escasez se debe en parte a la dificultad de interferir en la actividad de los virus dentro de las células. Sin afectar de forma adversa al huésped. A continuación se describen solamente dos agentes antivirales que son los que más se manejan en la central de mezclas.

Aciclovir

Este fármaco es un análogo de la guanina cuyo mecanismo de acción consiste en su incorporación a la cadena de ADN durante su elongación, con lo que inhibe la ADN-polimerasa y por consiguiente bloquea la replicación del ADN vírico. Tiene buena actividad antimicrobiana frente a los virus del herpes simple y varicela zoster.

Ganciclovir

Este es un compuesto análogo de la guanosina, con estructura y mecanismo de acción similares al aciclovir, se utiliza preferentemente frente a citomegalovirus.

En la actualidad los antibióticos son un grupo ampliamente utilizado por los médicos para los pacientes que están hospitalizados requiriendo cada paciente un tipo de medicamento a dosis específicas para tratar a cada uno por lo que la preparación de las diluciones de estos es otra de las funciones que se realizan en las centrales de mezclas. (6)

Para la preparación de estas mezclas se requiere pues contar con áreas específicas y con campanas especiales que además de proteger al producto deben proteger al farmacéutico como en el caso de los oncológicos.

3.4 Consideraciones al trabajar con medicamentos citostáticos y antibióticos

En primer lugar, los medicamentos citostáticos y los antibióticos deben venir desde el laboratorio de origen indicando en su embalaje: la clase de citostático o antibiótico, su modo de conservación, sobre todo lo que se refiere a la temperatura adecuada para su conservación.

Para reconstituir y preparar los medicamentos es necesario emplear una técnica aséptica.

Muchos de los medicamentos son incoloros y no pueden distinguirse unos de otros después de la reconstitución, por ello, deben marcarse todas las jeringas con fármacos reconstituidos con el nombre de éstos.

El manipulador de citostáticos y antibióticos debe ser personal sanitario debidamente cualificado y preparado en cuanto al conocimiento de los riesgos, precauciones, características y modo de preparación de los mismos.

No se debe autorizar el manejo de antibióticos pero sobre todo de citostáticos en periodos de gestación, lactancia, madres de hijos con malformaciones congénitas o con historias de abortos, radioterapia, que estén en tratamiento de alergias o en tratamiento con citostáticos.

Para el manejo con seguridad de estos productos se necesita:

Vestuario que debe constar de batas especiales con peto, brazos y antebrazos plastificados y googles, guantes quirúrgicos de látex que se deberán cambiar cada media hora de trabajo aproximadamente, o de nitrilo para manipular citostáticos o en su defecto trabajar con dos pares de guantes, mascarilla quirúrgica, que es la que filtra mejor el aire, no contamina ni es contaminante.

En el caso de los medicamentos citostáticos el área de trabajo debe contar con una campana de flujo laminar vertical tipo B o clase II (CBS) que es una cabina cuadrangular o rectangular que tiene un filtro de entrada y otro de salida al exterior, expulsa el aire filtrado verticalmente. Está cerrada por la parte frontal con un cristal de 2 o 3 mm. de grosor con espacio para poder introducir únicamente manos y brazos. Esta campana habrá de ser limpiada por dentro después de estar enchufada de 10 a 15 minutos con una solución de alcohol por su parte interna.

Dentro de la campana se introduce solo el material estrictamente necesario para trabajar y consta de un mantel estéril que por la parte de arriba es absorbente y por abajo plastificado, gasas estériles, un agente desinfectante, contenedor de agujas y filtros un vaso de precipitado o algún contenedor siempre y cuando los sueros se purguen dentro de la campana.

Toda clase de contenedores, sueros, ampollitas y viales que se deban introducir paulatinamente dentro de la campana igualmente que ésta, deberán ser pasados por alcohol a excepción de las jeringas, agujas, filtros y cualquier otro material fungible que tenga que introducirse dentro de la campana, éstos se introducirán abiertos.

Previo a la preparación de las mezclas, el farmacéutico debe lavarse las manos perfectamente con jabón desinfectante y siguiendo una técnica aséptica, y portar vestimenta adecuada.

Preparación de Mezclas Intravenosas de Citostáticos y Antibióticos

Antes de comenzar a trabajar la campana debe ser enchufada de 15 a 20 minutos antes, una vez limpia se introducirá la solución y el primer citostático que se trabajara.

En la campana no deben realizarse movimientos bruscos, para evitar romper la corriente de flujo, se recomienda trabajar a unos ocho centímetros a cada lado de la corriente.

Las ampollitas se deben abrir con una gasa estéril impregnada en alcohol, para evitar cortes y salpicaduras. Los tapones de los viales deberán desinfectarse igualmente con alcohol.

En cuanto a las jeringas; hay que trabajar con las que más cómodas resulten al manipulador.

En el caso de los medicamentos que vienen en frascos viales, se debe tomar en cuenta que nunca se debe pinchar más de una vez un vial. Cuando los viales sean liofilizados se deberán utilizar siempre los filtros de venteo; y cuando no lo sean en algunos por el tipo de tapón que tienen el propio laboratorio recomienda la NO utilización de filtros, entonces se pueden introducir dos agujas o para mayor seguridad introducir una sola aguja metiendo en el vial menos aire de la dosis que tenemos que extraer para evitar rebosamiento.

El vial y la aguja se deben mantener siempre en posición vertical para su llenado; ya que es la forma que fluye el flujo de la campana.

En cada llenado de citostático o antibiótico se debe cambiar la aguja y la jeringa.

Dentro de la campana de Flujo Laminar Vertical tipo B, las salpicaduras son difíciles que se produzcan. Si que pueden ocurrir en bata, gorro, en la mascarilla y sobre todo en los guantes, de modo que si se producen se realizará rápidamente el cambio de los mismos lavando las manos en el caso de los guantes.

Si se produce un pinchazo con las agujas se procederá al cambio de guantes y lavado de manos.

Cuando se finaliza la preparación de todos los tratamientos, se realizará la retirada de todo el material que haya dentro de la campana, se cerrarán debidamente todos los contenedores y se tirarán a un contenedor de basura especial para esto materiales, igualmente se eliminará la bata y todo el vestuario utilizado durante la manipulación.

Media hora después de la finalización de los tratamientos se volverá a limpiar la campana con alcohol.

Todo el material utilizado se elimina en un contenedor especial de cierre hermético que se elimina cada día.

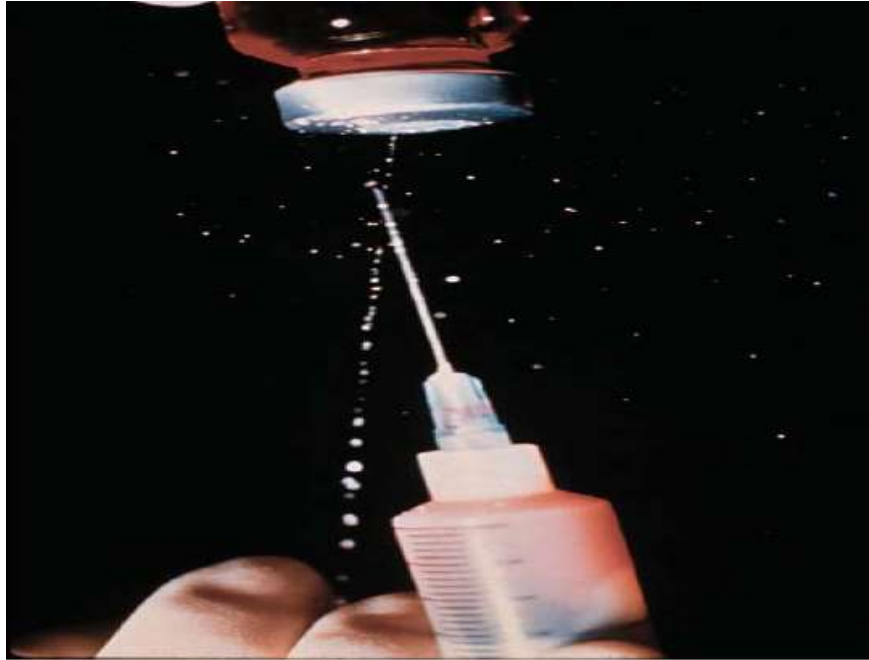


Figura 9. Escape de medicamento contenido en un vial con presión positiva. (Presentación SAFE Q.F.B. Ilda Minerva Mata M orales).



Figura 10. Partículas que se generan al romper una ampolleta de vidrio. (Presentación SAFE Q.F.B. Ilda Minerva Mata M orales).



Figura 11. Derrame de metotrexato dentro de la campana de trabajo. (Presentación SAFE Q.F.B. Ilda Minerva Mata Morales).

4. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO PROFESIONAL

SAFE es un centro de mezclas que ofrece sus servicios a hospitales locales y foraneos del sector público y privado, para lograr esto cuenta con dos sucursales en el Distrito Federal, una que se localiza de manera estratégica en el sur de la ciudad cerca del metro Miguel Ángel de Quevedo y la segunda que se encuentra al norte en la colonia Tlatilco, cuenta además con sucursales en los estados de Monterrey, Guadalajara, Villahermosa y Hermosillo, todo esto para lograr que los beneficios que ofrece una central de mezclas estén disponibles en toda la República Mexicana asegurando además un servicio de calidad, eficiente preciso y rápido. Es pues una empresa enfocada al mercado de la prestación de servicios al sector salud siendo además el único centro de mezclas, que hace equipo con el Hospital, los Médicos y el personal de Enfermería, para proporcionar un servicio integral y personalizado.

Tlatilco es la segunda sucursal que se abrió en el Distrito Federal, el objetivo de la localización es proporcionar servicio a los hospitales que se encuentran al norte evitando así el gasto de tiempo que implica transportar las mezclas de sur a norte, considerando que cada vez el numero de vehículos que circulan en la ciudad de México es mayor, así como los problemas de tráfico y embotellamientos, de tal forma que este centro abrió sus puertas el 2 de octubre del 2005.

En todas las sucursales se trabaja con un software llamado SISAFE 2.0, que fue diseñado especialmente para la operación de un centro de mezclas.

SISAFE 2.0 es un sistema que registra la información desde que se captura la prescripción hasta la entrega al cliente; asegurando así un manejo integral de la información, además el sistema está alimentado con tablas de estabilidad química que generan mensajes de aviso sobre incompatibilidades o riesgos en la preparación de mezclas, estas tablas son el resultado de investigación y análisis de medicamentos comúnmente utilizados y de investigación bibliográfica, además cuando el médico captura los datos de cada uno de sus pacientes crea una amplia base de datos que permite obtener información de las mezclas que se realizan para determinado paciente y precisar datos importantes en su seguimiento, siendo así una herramienta de apoyo para la prescripción.

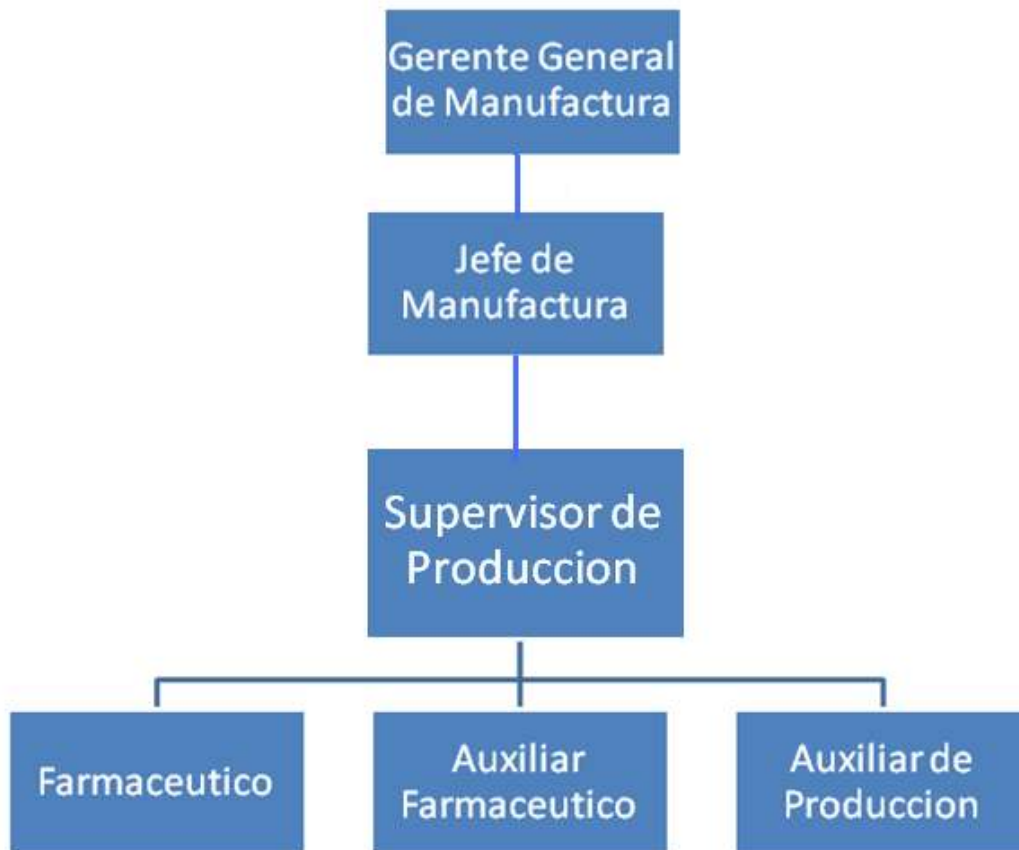
El sistema posee además un modulo administrativo que provee de información sobre cotizaciones, recibos y facturas siendo este modulo inicio y fin del proceso, ya que registra y controla las tareas de: compra de medicamentos, control de inventarios en almacenes, control de insumos que pasan al área de preparación, entre otros.

Una vez que las mezclas son preparadas y acondicionadas se generan, en forma automática las facturas para el cliente, así como los reportes adicionales sobre consumos.

La empresa para lograr su objetivo actualmente cuenta con varios departamentos todos relacionados entre sí.

4.1 Organigrama de Manufactura

El organigrama de este Departamento (al cual pertencí durante poco más de tres años) es el siguiente:



Ocupando durante el tiempo que estuve trabajando el puesto de farmacéutico.

4.2 Descripción de Puesto

1.- Identificación del puesto

Titulo del puesto: FARMACEUTICO

Dirección: SAFE

Puesto de Jefe Inmediato: SUPERVISOR DE PRODUCCION

Empresa: Productos Hospitalarios SA de CV

2.- Propósito básico

Realizar las actividades que se establecen en los procedimientos para el proceso de la preparación de mezclas, con el fin de que los pacientes reciban una formulación parenteral con el medicamento indicado, dosis correcta, estéril, apirogénica y químicamente estable, partiendo de una prescripción médica.

3.- Puesto del Jefe Inmediato Superior: Supervisor de Producción

4.- Finalidades

Esta descripción de puesto es enunciativa, más no limitativa, para ocupante del puesto.

Recibir y capturar las solicitudes para la preparación de mezclas parenterales

Revisar las estabilidades y dosis de las solicitudes para la preparación de mezclas parenterales.

Generar y verificar las ordenes de producción para la preparación de mezclas parenterales.

Inspeccionar, acondicionar y empaclar las mezclas parenterales.

Preparación de mezclas de nutrición parenteral, antibióticos, oncológicos, clínica del dolor, soluciones preservadoras de órganos, Jeringas para el cuidado del catéter, soluciones para restauración de diuresis, Soluciones electrolíticas de formulación especial y formulaciones parenterales especiales.

Elaborar registros de consumos, para reposición y devolución de insumos de cuartos limpios.

Cumplir con las buenas prácticas de documentación para la trazabilidad de mezclas parenterales.

Registrar las Mermas durante la preparación de mezclas parenterales

Llevar a cabo los muestreos de Control Microbiológico de instalaciones, personal y equipo.

Hacer muestreos para pruebas de esterilidad y endotoxinas bacterianas.

Realizar registros ambientales y de operación de cuartos limpios

Realizar Análisis de pH y Osmolaridad

5.- Relaciones internas

Esta relación es enunciativa, más no limitativa

Diariamente con asesor farmacéutico de atención a clientes en el proceso de recepción de solicitudes de mezclas parenterales

Diariamente con choferes para la entrega de mezclas terminadas

Diariamente con supervisor, farmacéuticos, auxiliares farmacéuticos y auxiliares de producción, en el proceso de la preparación de mezclas.

6.- Relaciones externas

Cada vez que se requiera, con los clientes para asesoría en las prescripciones para mezclas solicitadas.

4.3 Diagrama general de la organización de la central de mezclas

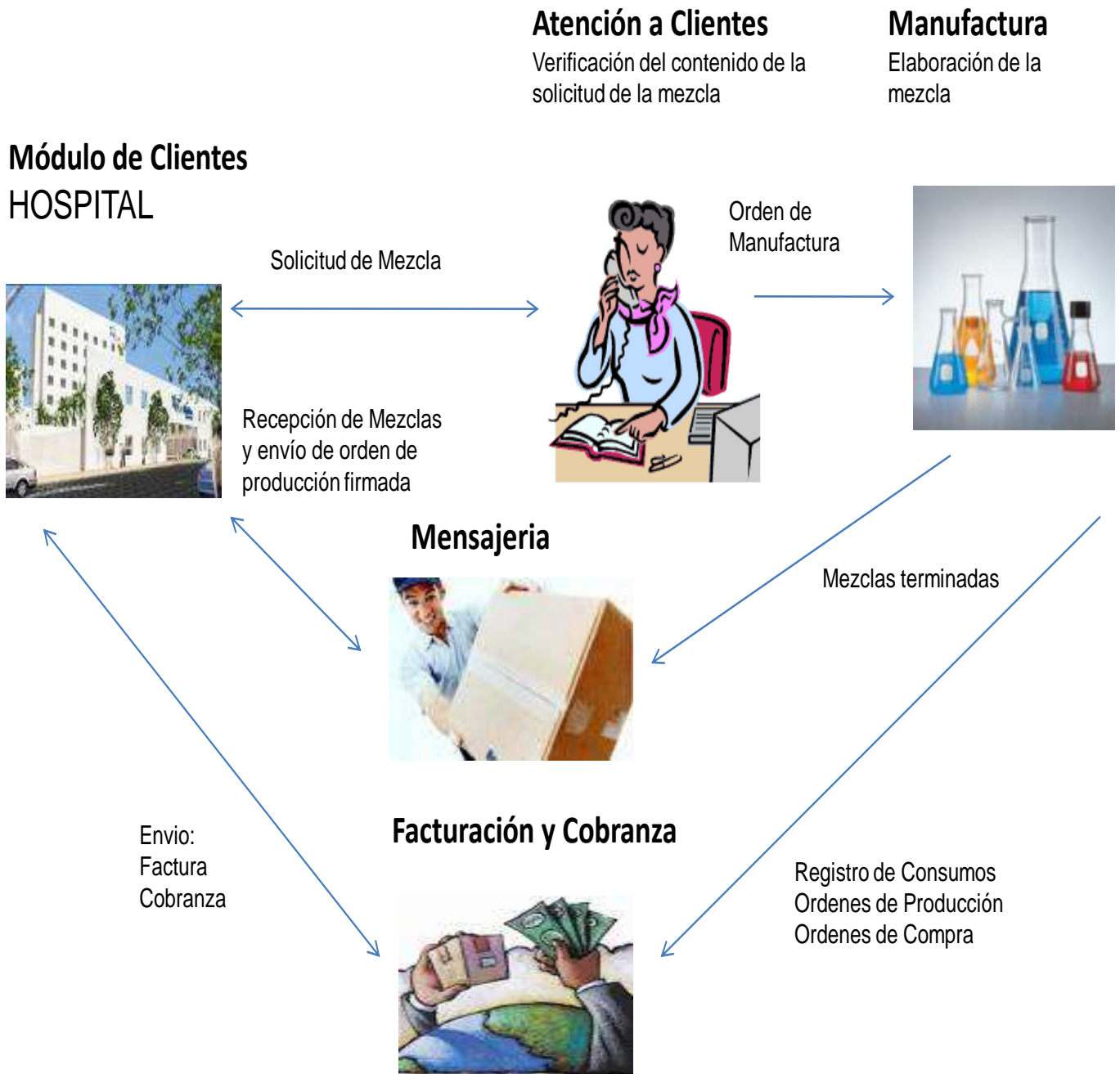


Figura 12. DIAGRAMA GENERAL DE LA ORGANIZACIÓN DE LA CENTRAL DE MEZCLAS.

5. DEPARTAMENTOS QUE CONFORMAN A LA CENTRAL DE MEZCLAS

Departamento Administrativo

Este departamento se encarga de coordinar todos los procesos administrativos, de la realización de cotizaciones y facturas.

Departamento de Atención a Clientes

Las actividades de este departamento involucran dos puestos: el de asesor de ventas y el de promotor.

Los asesores son los responsables de capacitar al personal del hospital en el manejo del SISAFE 2.0 y del servicio postventa. Detectan además los requerimientos del cliente y elaboran así planes de atención específicos

Los promotores por otro lado son los responsables de proporcionar información relacionada con el servicio que ofrece SAFE, productos para mezclar e información en general relacionada con la prescripción.

Departamento de Sistemas

En este departamento se encuentran trabajando ingenieros de soporte quienes son los responsables de la instalación y el buen funcionamiento del SISAFE 2.0. Son además quienes garantizan que el sistema de cómputo y la red funcionen tanto en el hospital como en la central, esto a través de la utilización de programas de mantenimiento, seguimiento y servicio en caso de que se presente alguna eventualidad.

Departamento de Distribución

El departamento de distribución es el que se encarga de llevar las mezclas una vez que están preparadas al hospital por el que fueron solicitadas, tomando en cuenta las condiciones de transporte para cada mezcla, de tal forma que la estabilidad de esta no se vea afectada.

Departamento de Manufactura

Dentro de este departamento se encuentran laborando Químicos, Químicos Farmacéuticos Biólogos y personal técnico capacitado en el trabajo que se realiza en la central de mezclas.

El personal que trabaja en manufactura utiliza un uniforme que de manera obligatoria debe portar durante todo el tiempo que dure la jornada laboral, por lo que al ingresar el personal de esta área debe cambiar su ropa de calle y colocarse el uniforme, el cual consta de un pantalón de color blanco, una playera de manga corta de color azul hecha de poliéster y nylon, zapatos de color blanco con suela antiderrapante, una cofia o cubre pelo de tela de color blanco y una bata de manga larga blanca.



Figura 13. Uniforme obligatorio de la empresa para el departamento de manufactura.

6. RECEPCION, VERIFICACION Y GENERACION DE ÓRDENES DE MANUFACTURA

Cuando entre a la empresa el 16 de mayo del 2004 aun no se creaba el departamento de atención a clientes y no se trabajaba con el SISAFE DOS sino con el SISAFE UNO de tal forma que las actividades que se realizaban entonces implicaban la recepción de las solicitudes de los médicos a través de un modem el cual nos avisaba con un fuerte sonido que un médico se estaba conectando para enviar una solicitud, la persona que se encontraba en la maquina con el modem iniciaba una pequeña conversación con el médico para saber el nombre del doctor que estaba transmitiendo, informarle quien era la persona que lo estaba atendiendo y corroborar con el la llegada de su archivo así como los datos contenidos.

Para poder realizar esto la información se transfería a una interfase donde se convertía en archivos que podíamos abrir, leer e imprimir, una vez hecho esto se despedía al médico y se procedía a imprimir cada una de las solicitudes las cuales después eran validadas por el farmacéutico o auxiliar farmacéutico que las recibió, si no había alguna duda de que la solicitud no estuviera dentro de los limites químicos y clínicos que se manejan en SAFE, las solicitudes ya validadas se le daban a otra persona, para que ésta las generara aplicándose así una doble revisión.

Si la solicitud de mezcla era hecha a través de un fax, el servicio consistía en llamar al hospital y hablar con el médico o la enfermera que había enviado el fax, para corroborar algún dato que no estuviera claro, esto hacia el proceso de recepción de solicitudes por fax muy lento, sobre todo por que algunas veces las enfermeras solo transmitían y no podíamos localizar al medico responsable para corroborar algún dato o hacer algún cambio a la solicitud.

La información que contiene el fax es muy importante ya que además de contener la fecha de solicitud, incluye datos del paciente como nombre, edad, peso, sexo, diagnóstico, hospital que esta solicitando la mezcla, nombre y cedula profesional del medico tratante, servicio en el que se encuentra el paciente, así como la cama en la que se encuentra el paciente.

Cuenta además con un apartado donde se hace la solicitud de la solución base que se forma con los aminoácidos, carbohidratos y lípidos, donde se debe especificar el tipo de aminoácidos que se solicitan así como la cantidad y las unidades ya que pueden ser en volumen es decir mililitros totales o bien en gramos por kilogramo que es la forma más común de solicitar las cantidades en el caso de nutriciones pediátricas, gramos por día o bien gramos totales, la concentración de la solución de carbohidratos que solicita el médico y la cantidad y por último los lípidos, tipo de lípidos y la cantidad.

El otro apartado es el de las sales, donde en un listado se colocan estas y las unidades, las que normalmente se manejan en miliequivalentes por día o miliequivalentes totales en el caso de las solicitudes para adulto, pero para las pediátricas el manejo de las unidades es

en mili equivalentes por kilogramo, cuando se recibía alguna solicitud pediátrica con la solicitud de sales en miliequivalentes totales, lo que se hacía era corroborar esa información del fax con el médico para evitar un error en la preparación de la mezcla y como consecuencia ocasionar un problema de salud al paciente. Actualmente esa es una labor exclusiva del departamento de atención a clientes.

El tercer apartado de la solicitud es el de aditivos donde se puede solicitar albumina, carnitina, cobre, cromo, heparina, manganeso, multivitaminico, ranitidina, selenio, oligoelementos, zinc y vitaminas como la C y la K, las unidades varían ya que algunos se solicitan en mililitros como la albumina, otras en miligramos, otras en microgramos como es el caso del selenio y el cromo o en unidades internacionales como la insulina, la cual solo se utiliza para las nutriciones para adultos para las pediátricas no.

En el caso de la solicitud de citostaticos y antibióticos vía fax, el documento de solicitud tiene el apartado para llenar con los datos del paciente, su ubicación, diagnostico, médico tratante y hospital, tiene además un apartado en forma de tabla, donde la primer fila se llena con el nombre genérico del medicamento que solicita el médico, la segunda con la cantidad de medicamento que esta solicitando, así como las unidades, la tercera fila es para el volumen del diluyente que solicita el médico, la cuarta es para escribir el tipo de diluyente en el que lo requiere, la quinta es para especificar cuantos tratamientos requiere de cada solicitud y la fecha para la cual solicita le sean entregados ese o esos tratamientos, porque las solicitudes de antibióticos oncológicos y en algunos casos las de nutriciones parenterales pueden ser programadas. Cabe mencionar que todavía algunos clientes realizan sus solicitudes a través del fax, aun cuando el objetivo a corto plazo es suprimirla y que todo sea vía el SISAFE 2.0, sin embargo el formato del documento que se emplea sigue siendo el mismo.

Una vez corroborada la información del fax se capturaba en el SISAFE 1.0, se imprimía la solicitud y el procedimiento era el mismo que el que se mencionó anteriormente.

7. SISAFE 2.0

Con la introducción del SISAFE 2.0 a principios del año 2005 se suprimió la recepción de las solicitudes a través del modem y poco después se creó el Departamento de Atención a Clientes, con lo cual el ahorro de tiempo fue mayor y se hizo más eficiente el proceso ya que el personal de este nuevo departamento sería el encargado de corroborar los datos y validar cada una de las solicitudes, cabe mencionar que el SISAFE DOS es un sistema mucho mas sofisticado y veloz que su versión anterior.

Una vez verificada la solicitud es generada; para poder realizar esta parte del proceso que es critico, el personal es capacitado durante un periodo de tiempo para que aprenda las tablas de estabilidad que maneja la empresa y sea capaz de identificar posibles incompatibilidades o la posibilidad de interacción entre los componentes que el médico esta solicitando.

El punto de partida para realizar estos cálculos es considerar la cantidad de aminoácidos que contendrá la nutrición así como el porcentaje que de estos habrá al tomar en cuenta el volumen total de la Nutrición Parenteral, ya que cuando el porcentaje de la concentración de aminoácidos es menor a 1.5% se realizan ajustes, también se consideran datos como el peso y la superficie corporal (si la proporciona el médico) del paciente.

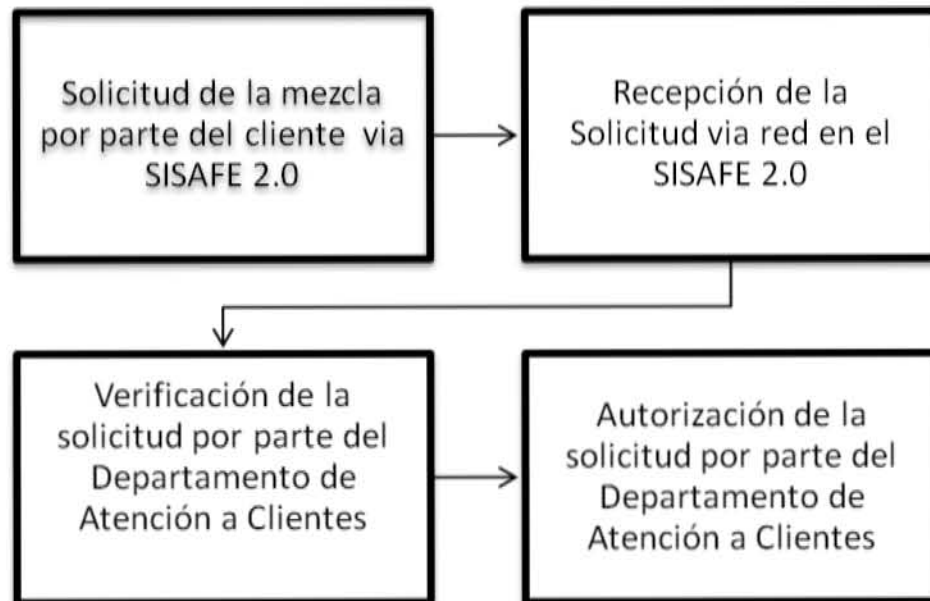
Con la implementación del SISAFE 2.0, el proceso de generación de ordenes también se simplificó ya que el sistema está alimentado con las tablas de estabilidad, de tal forma que cuando algún elemento está en exceso el sistema envía un mensaje de alerta así como un cálculo de la cantidad; tener un conocimiento previo de la estabilidad de las nutriciones es vital al llegar a esta parte del proceso, aun cuando se realiza una revisión doble para evitar que se preparen nutriciones que no van a cumplir con su efecto terapéutico o implicarían algún riesgo para el paciente. Es importante mencionar en este punto que el SISAFE 1.0 también estaba alimentado con rangos para la estabilidad de las mezclas sin embargo la eficiencia del SISAFE 2.0 es mucho mayor, así como la cantidad de información que se puede manejar con este nuevo sistema es mayor.

En el caso de las mezclas de oncológicos y de antibióticos el proceso de la recepción verificación y generación es el mismo.

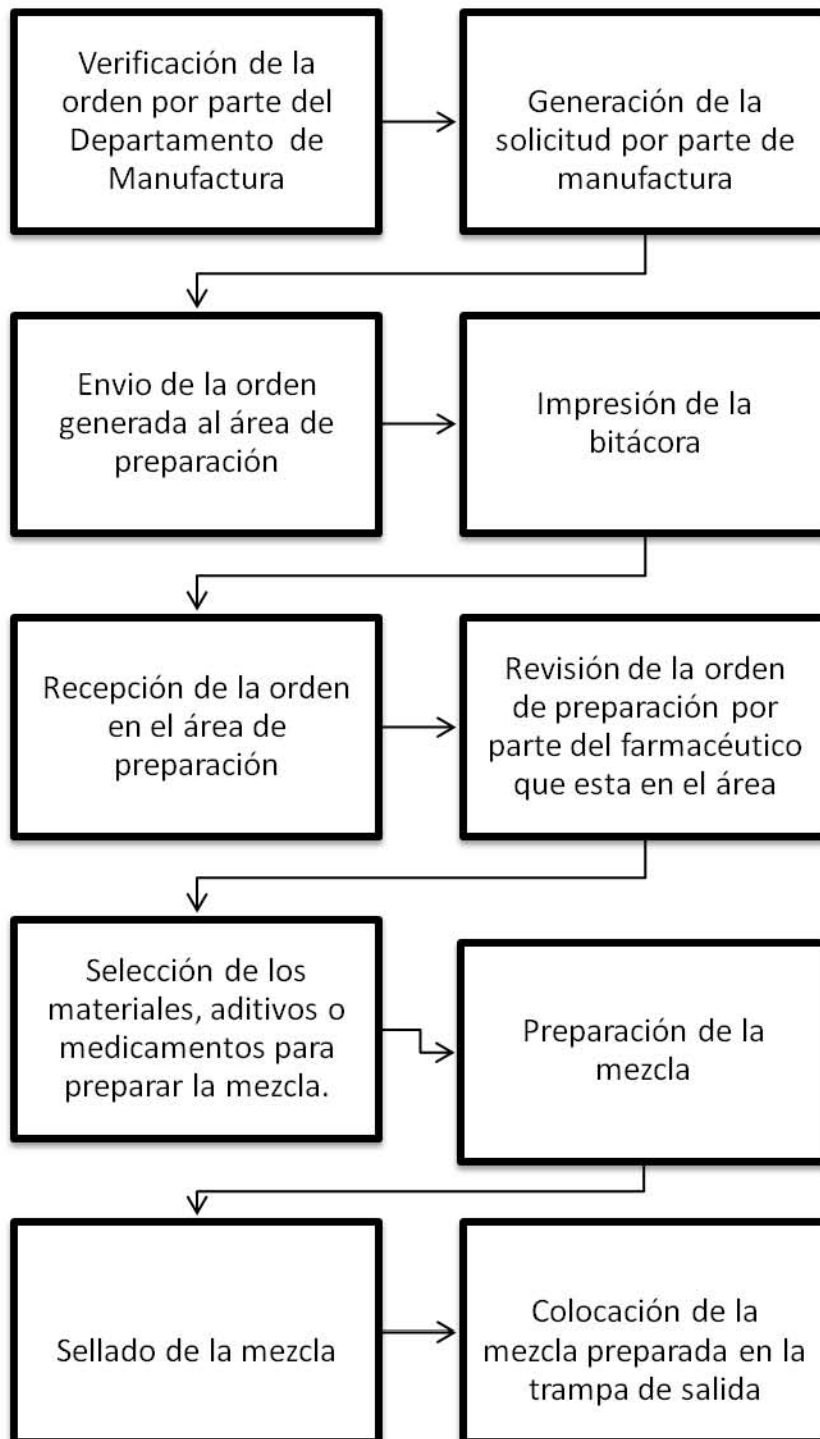
Una vez generadas las ordenes éstas son direccionadas a cada una de las áreas de preparación, se imprime además un bitácora que contiene mucha información de la solicitud como nombre del hospital, cantidad de mezclas solicitadas, nombre de cada paciente y el tratamiento para cada uno, hora de transmisión de la solicitud y hora a la cual debe ser entregada esta en el hospital.

8. DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS ACTIVIDADES EN LA CENTRAL DE MEZCLAS

Departamento de Atención a Clientes



Departamento de Manufactura



Acondicionado de la mezcla

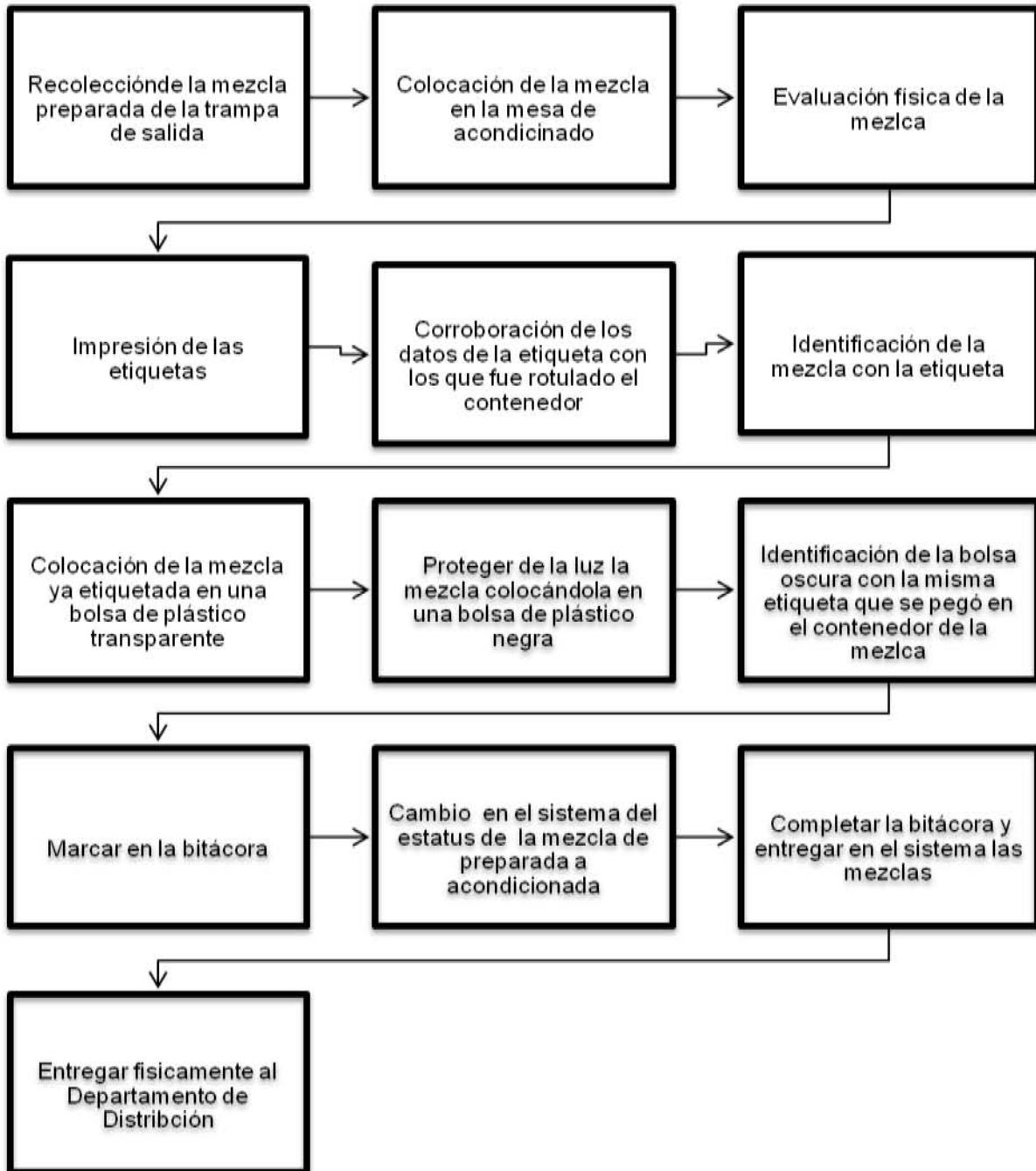


Figura 14. DIAGRAMA DE FLUJO DEL TRABAJO EN LA CENTRAL DE MEZCLAS.

9. DESCRIPCIÓN DE CUARTOS LIMPIOS

La sucursal que se encuentra en Tlatilco cuenta con cuatro cuartos limpios, cada uno de estos está diseñado y acondicionado para la realización de un solo tipo de mezcla, esto para evitar una posible contaminación cruzada, de tal forma que hay un área de preparación exclusiva para nutrición parenteral, una para oncológicos y otra para antibióticos; cada una está rotulada como Área de Preparación 1 y 2 para NPT, Área de Preparación 3 para antibióticos y Área de Preparación 4 para oncológicos. Cabe mencionar que el lavamanos se encuentra fuera de las áreas.

Cada área cuenta con un vestidor dividido en tres secciones la sección A donde se encuentra el tapete quirúrgico y que es donde se quedan los zapatos del uniforme y donde deben colocarse otros zapatos también cerrados y de color blanco, que son exclusivos para trabajar en las áreas limpias y que no salen de esa área, a estos de manera periódica se les realiza una limpieza con agua, jabón y sanitizante, una vez hecho esto el farmacéutico debe retirar la playera de su uniforme y el pantalón blanco para quedar en ropa interior, y después de seguir los pasos que indica la técnica de vestido, pasa a la zona B que es donde se encuentra un rack con uniformes estériles y campos quirúrgicos también estériles, se encuentra también la banca o transfer que separa la sección B de la C, en esta última sección se encuentra la puerta para entrar a la exclusiva, una vez ahí hay otra puerta la cual introduce al área de preparación.

En el área de preparación acomodados en racks se encuentra los frascos de aminoácidos, agua, dextrosa y podemos encontrar también contenedores de distintos tamaños donde se acomodan las sales y otros frascos pequeños de aditivos y que pueden conservarse a temperatura ambiente.

El área cuenta con dos trampas una que es exclusiva para el ingreso de material y la otra que es únicamente para la salida de producto terminado. El material es ingresado al área por los auxiliares de producción quienes se encargan de aspersar el material con el sanitizante en turno y limpiarlos con campos quirúrgicos estériles antes de introducirlos a la trampa, al mismo tiempo otro auxiliar se encuentra dentro del área para acomodar todo ese material y que este listo y disponible para que los farmacéuticos puedan realizar su trabajo.



Figura 15. Ingreso de material a las áreas de preparación.



Figura 16. Material acomodado en los racks dentro del área de preparación.

10. NUTRICIÓN PARENTERAL

Los cuartos de mayor tamaño son los destinados a la preparación de Nutrición Parenteral, cada uno de ellos cuenta con dos campanas de flujo laminar grandes donde pueden estar trabajando al mismo tiempo dos farmacéuticos o dos auxiliares farmacéuticos ya que por la mitad la campana tiene una barrera física que divide en dos a la campana.

Es importante mencionar que el primer farmacéutico que ingresa al área realiza una nebulización a todo el material que se encuentra dentro de esta con el sanitizante en turno.

El trabajo en NPT se realiza de forma automatizada a través de un equipo denominado bombas BAXA, cada una de las cuales esta conectada a una computadora, de tal forma que cada farmacéutico o auxiliar farmacéutico puede ver en la pantalla de la maquina, la cantidad de mezclas que tiene asignadas en esa área y las pueda abrir para poder comenzar a prepararlas.



Figura 17. Área de preparación de Nutrición Parenteral (<http://www.safeph.com.mx>).

10.1 Sistema automatizado bomba BAXA

La preparación de nutriciones parenterales en la empresa es un proceso automatizado que implica el empleo de bombas peristálticas conocidas comercialmente como Bombas BAXA.

El principio peristáltico se basa sobre la presión de dos o tres rodillos impulsores que comprimen progresivamente un elemento tubular flexible, empotrado dentro de la cubierta circular de la bomba, la alternancia en la compresión y descompresión del elemento tubular genera una presión resultando en una aspiración continua del fluido, forzando de esta manera que el fluido a ser bombeado se mueva a través del tubo con un flujo constante durante la impulsión.

Este proceso es llamado peristáltis y es usado en muchos sistemas biológicos como el aparato digestivo.

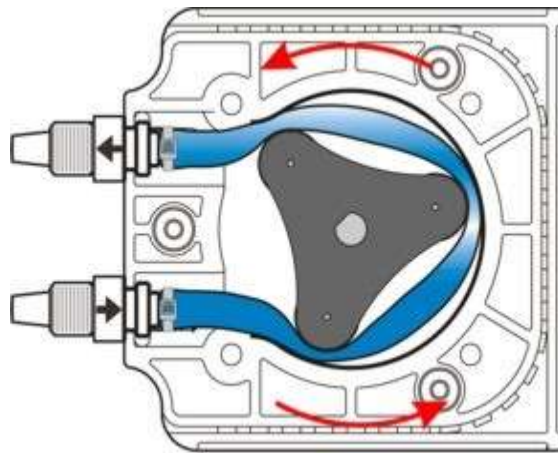


Figura 18. Esquema del interior de una bomba baxa.

Las bombas peristálticas son típicamente usadas para bombear fluidos limpios o estériles porque la bomba no puede contaminar el líquido.

Algunas otras aplicaciones comunes de este sistema incluyen bombear productos químicos agresivos, mezclas altas en sólidos y otros materiales donde el aislamiento del producto del ambiente y el ambiente del producto son críticos.

Debido a que la única parte de la bomba en contacto con el fluido que es bombeado es el interior del tubo, este sistema es muy útil en el manejo de productos estériles cabe mencionar que las superficies internas de la bomba son fáciles de esterilizar y limpiar.

Además como no hay partes móviles en contacto con el líquido, las bombas peristálticas son baratas de fabricar y su carencia de válvulas, de sellos y de arandelas y el uso de mangueras o tubos hace que tengan un mantenimiento de bajo costo comparado a otros tipos de bombas. En la siguiente tabla se mencionan algunas ventajas de este sistema.

Cuadro 1. Ventajas del uso de las bombas peristálticas

Ventajas
Evita el contacto del producto con el aparato de bombeo
Permite la reversibilidad del flujo
Bajo costo ya que se reemplaza solo el tubo de desgaste
Auto aspiración en profundidad
Bombeo de productos heterogéneos con cuerpos sólidos en suspensión
Precisión de dosificación del producto
Posibilidad de funcionamiento en seco
La línea no produce "efecto molienda"

Uno de los principales usos de las bombas peristálticas dentro de las empresas farmacéuticas es el llenado de frascos viales y jeringas o bien la reconstitución de liofilizados. En la siguiente tabla se mencionan algunos otros usos

Cuadro 2. Usos más frecuentes de las bombas peristálticas

Usos
Traslado de sustancias abrasivas y corrosivas, contaminantes o lodos residuales.
Dosificación
Filtración de fluidos frágiles y sensibles
Fluidos compuestos
Máquinas de diálisis
Máquinas de bombas para bypass de corazón abierto
Fabricación de alimentos
Dispensación de bebidas
Producción farmacéutica
Fuentes y cascadas decorativas de mesa

Las bombas trabajan con un grado alto de precisión y exactitud ya que la válvula controla los líquidos servidos de 12 o 24 fuentes diferentes, vienen además con un software que proporciona un aseguramiento de la calidad por la verificación gravimétrica y volumétrica de cada solución que es preparada usando las bombas.

10.2 Montaje del Sistema Automatizado Bombas Baxa

Antes de comenzar a trabajar las bombas BAXA deben ser montadas. De acuerdo a las instalaciones la empresa posee una infraestructura para tener trabajando al mismo tiempo ocho bombas BAXA, sin embargo hasta el momento la empresa trabaja únicamente con 6 bombas, dos de las cuales son de 24 canales y las otras cuatro son de 12 canales, la diferencia entre ambas estriba en la cantidad de aditivos que pueden ser montados y servidos para preparar las nutriciones.

Para comenzar a montar las bombas, el primer paso consiste en insertar una válvula conocida como válvula primaria, que es un tubo flexible de aproximadamente 30 centímetros de largo y que tiene un aditamento especial al cual a su vez se conectarán los distintos tipos de set que existen, esto dependiendo del tipo de aditivo que se vaya a colocar para ser servido.

Los sets son tubos hechos de plástico transparente y flexible que varían en la longitud y el diámetro.

Dentro de los sets tenemos los siguientes tipos:

Set V los cuales son más largos y gruesos, se utilizan para montar macro nutrientes como glucosa, agua y aminoácidos.

Set L estos son más delgados y blandos se utilizan para servir los lípidos.

Set D estos son mucho más delgados y flexibles que los dos anteriores y se emplean para montar en la bomba sales, albumina, fresomega y glutamina que están contenidos en frascos pequeños y cuyos volúmenes van de los 50 a los 100 mL.

Por último están los set S estos son totalmente diferentes a los anteriores ya que no son mangueras sino adaptadores, que van a permitir conectar aditivos contenidos en jeringas, (las cuáles son llenadas previamente con vitamina C, calcio, y algunas sales como el fosfato de calcio).

VALVULA Y SETS



Valvula Primaria



SET Tipo L



SET Tipo V



SET Tipo D



SET Tipo S



Adaptador para colocar frascos

Figura 19. Imagen que muestra una valvula primaria, los distintos tipos de set y un adaptador para colocar los frascos. (<http://www.baxa.com/PharmacyProducts/AutomatedFillingSystems/>)



Figura 20. Bomba Baxa de 12 canales y fotografía del sistema peristáltico de bombeo.

**(<http://www.baxa.com/PharmacyProducts/AutomatedFillingSystems/>)
(<upload.wikimedia.org/.../2/2a/Howworksmin.gif>)**

Cada uno de los macro y micronutrientes tienen un lugar asignado en el montaje de la bomba, el cual está dado por el orden en el cual van a ser servidos en la nutrición, tomando en cuenta la estabilidad de cada uno y en la mezcla, para evitar que interactúen unos con otros directamente y que ocurra la precipitación de alguno de los aditivos. Cabe mencionar que generalmente el fosfato de sodio es el primer aditivo que se sirve y que el calcio y los lípidos son de los últimos componentes que se agregan a la nutrición.

El orden en el que se colocan los compuestos en la bomba de 12 canales para preparar las nutriciones es el siguiente: posición uno, fosfato de potasio; posición dos, aminoácidos; la posición tres es ocupada por dextrosa al 50%; posición cuatro, agua estéril; posición cinco, cloruro de sodio al 17.7%; posición seis, sulfato de magnesio; posición siete, cloruro de potasio; en la posición ocho se coloca la vitamina C; en la posición nueve, el multivitamínico; en la posición número diez se colocan los oligoelementos; en la posición once se coloca el gluconato de calcio al 10% y finalmente en la posición doce se colocan los lípidos.

Dependiendo de la solicitud del médico la bomba servirá cada uno de los compuestos en el volumen adecuado considerando además para todas las mezclas un sobrellenado u overfill de 30 ml.

Se pueden preparar mezclas 3:1 que llevan lípidos o bien 2:1 no llevan lípidos o bien los lípidos van por separado dependiendo de lo que el médico haya solicitado.

En el caso de las bombas BAXA de 24 canales, las cuales son un poco mas grandes, el montaje implica la inserción de dos válvulas, una primaria y una secundaria; el orden de cada uno de los compuestos al montar la bomba es el siguiente:

En la válvula primaria la posición uno es ocupada por el fosfato de potasio, posición dos, tres, cuatro y cinco son ocupadas por distintas soluciones de aminoácidos preparadas con diferentes concentraciones y tipos de aminoácidos, en la posición seis se coloca glutamina, en la posición siete albumina que puede ser al 20 o al 25%, en la posición ocho se coloca el cloruro de sodio al 17.7%, en la posición nueve sulfato de magnesio, en la posición diez cloruro de potasio y en la posición once se coloca multivitaminico adulto, la posición doce de la válvula primaria sirve para interconectar esta con la válvula secundaria.

En la válvula secundaria el orden en el cual se colocan los aditivos es el siguiente, en la posición uno se coloca una solución de dextrosa al 50%, en la posición dos, agua estéril; en la posición tres, vitamina C; en la posición cuatro, multivitaminico pediátrico, en la posición cinco se colocan los oligoelementos; en la posición seis, zinc; en la posición siete, gluconato de calcio; en las posiciones ocho, nueve, diez y once son colocados frascos que contienen preparaciones de distintos tipos lípidos, de diferentes concentraciones, la posición doce es utilizada para colocar el fresomega.

Cabe resaltar que la cantidad de macro nutrientes que se pueden servir con esta bomba es mayor, así que no es necesario estar realizando cambio de configuración cuando se trabaja con las baxas de 24 canales; ya que la empresa maneja diferentes marcas de aminoácidos y lípidos que varían en la concentración y composición y cuando el cliente esta solicitando específicamente un tipo de aminoácido o de lípidos si se esta trabajando en una baxa de doce canales hay que realizar un cambio de configuración, un cambio de frascos, así como la limpieza de las líneas lo que implica mermas y mayor manipulación; lo que no ocurre cuando se trabaja con las bombas de 24 canales.

La realización de cambio de configuración y limpieza de la líneas es un paso muy importante para asegurar la calidad de la nutrición y de que lo que se esta sirviendo es lo que fue solicitado.

Como una medida de seguridad la bomba BAXA genera un reporte, el cual proporciona mucha información acerca de la solicitud y la preparación de la NPT, podemos mencionar tiempo de preparación, farmacéutico que preparo la mezcla, si durante la preparación se realizo o no un cambio de configuración y establece una comparación entre el peso esperado calculado según la composición de la mezcla y el peso real obtenido, con lo cual el sistema hace un calculo de un porcentaje de error, este es un factor muy importante ya que a través de este valor, es posible detectar errores durante la preparación de la mezcla, como el vaciado de las líneas, lo cual ocurre con mucha frecuencia sobre todo con el personal de nuevo ingreso que esta en proceso de capacitación, esto ocurre cuando no se alimenta el sistema con los volúmenes correctos de los aditivos, si se coloca un volumen mayor al que contiene el frasco, la bomba no detecta que ya se vacio el frasco y continua aspirando pero no sirve ningún líquido por lo que al terminar la mezcla, el peso de la NPT resultante es

mucho menor que el esperado pudiendo dar un porcentaje de error mayor al 2%, con lo cual esa mezcla deberá ser rechazada y vuelta a preparar. Otro problema que puede presentarse durante la preparación es colocar un aditivo en el lugar de otro.

Con la finalidad de mejorar el proceso y asegurar al cliente y a la misma empresa que lo que se esta preparando es exactamente lo que el cliente esta solicitando, se desarrollo un programa utilizando un sistema de código de barras, de tal forma que no se puede empezar a trabajar si la bomba que ha sido montada no ha sido escaneada con el sistema de código de barras asegurando así que la colocación de cada uno de los aditivos es la correcta, así como que se llevo a cabo un purgado previo de todas y cada una de las líneas y la calibración de la bomba BAXA, para asegurar que el volumen que se va a servir es el adecuado.

Otro punto del proceso que es asegurado con el nuevo sistema de código de barras es el cambio de configuración ya que de al hacerlo el sistema pide que se vuelvan a escanear los aditivos que fueron cambiados y se vuelven a purgar todas y cada una de las líneas en las cuales se realizo cambio de producto.

Antes de introducir el sistema de código de barras se presentaba con cierta frecuencia que se realizaba el cambio de configuración en el sistema pero no físicamente, por lo que lo que se servía y lo que se reportaba no era lo mismo, y a veces eso podía ser detectado al pesar la nutrición sin embargo en otras ocasiones no era posible detectarlo sino hasta que el farmacéutico realizaba otro cambio de configuración actualmente con el nuevo sistema no es posible comenzar a servir sin hacer el cambio y escanear los productos además si no se purgan las líneas se genera un mensaje de alerta al farmacéutico que aparece en la pantalla y además el reporte BAXA de esa mezcla sale con la leyenda de producto no conforme, por lo que esa nutrición deberá ser rechazada.

Como otra medida para asegurar la calidad del proceso se ha implementado la impresión y revisión de todos y cada uno de los reportes que genera la bomba BAXA y al momento que termina la preparación de la nutrición se imprime y un farmacéutico capacitado lo revisa antes de que la mezcla pueda ser entregada al departamento de distribución el reporte debe ser firmando y reportado en la bitácora, de esta forma puede detectarse algún problema con la nutrición y ser rechazada, así como alertar al farmacéutico que esta preparando las mezclas.



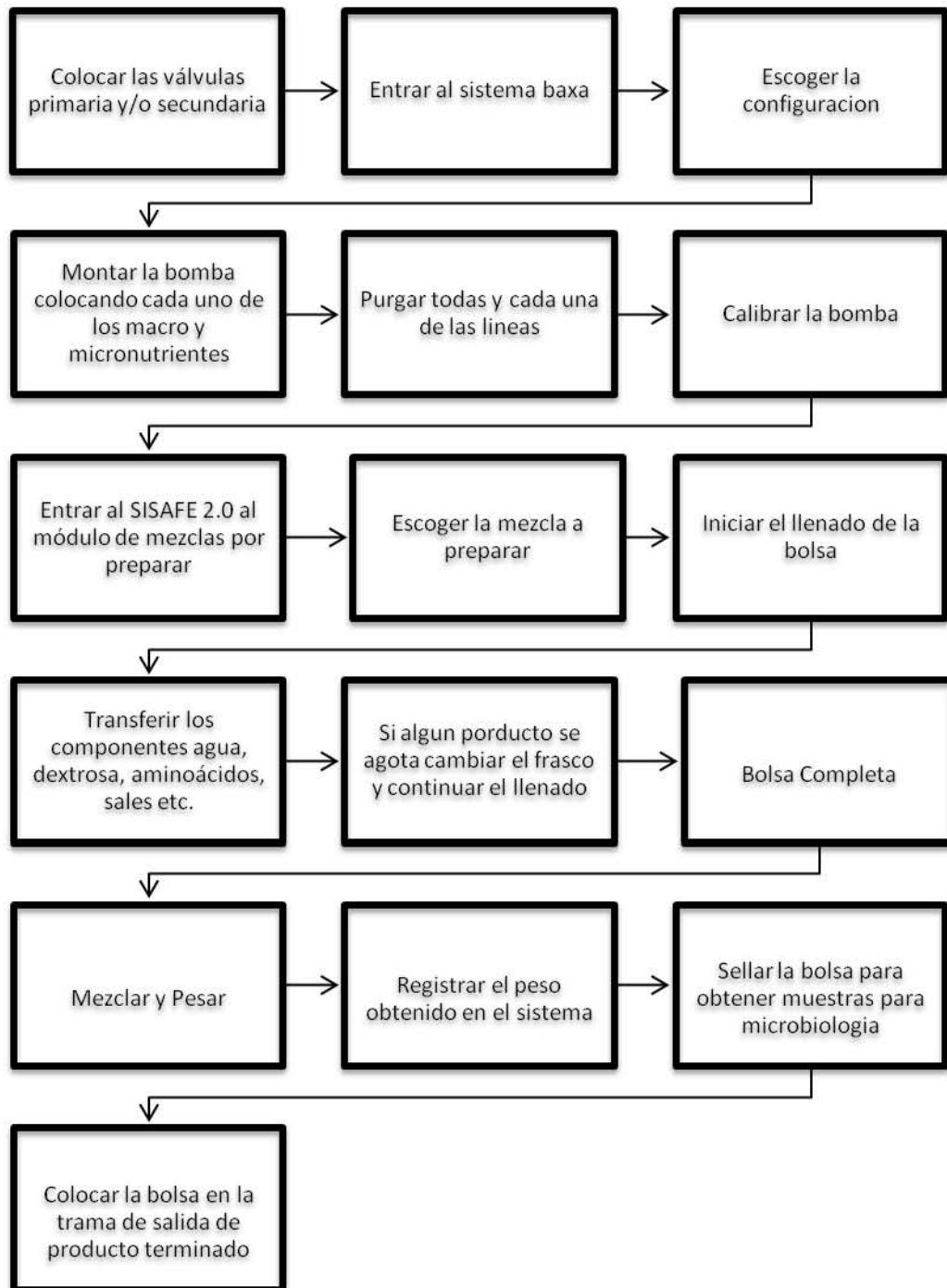
Figura 21. Imagen que muestra una bomba de 12 canales que esta siendo montada. (<http://www.safeph.com.mx>).



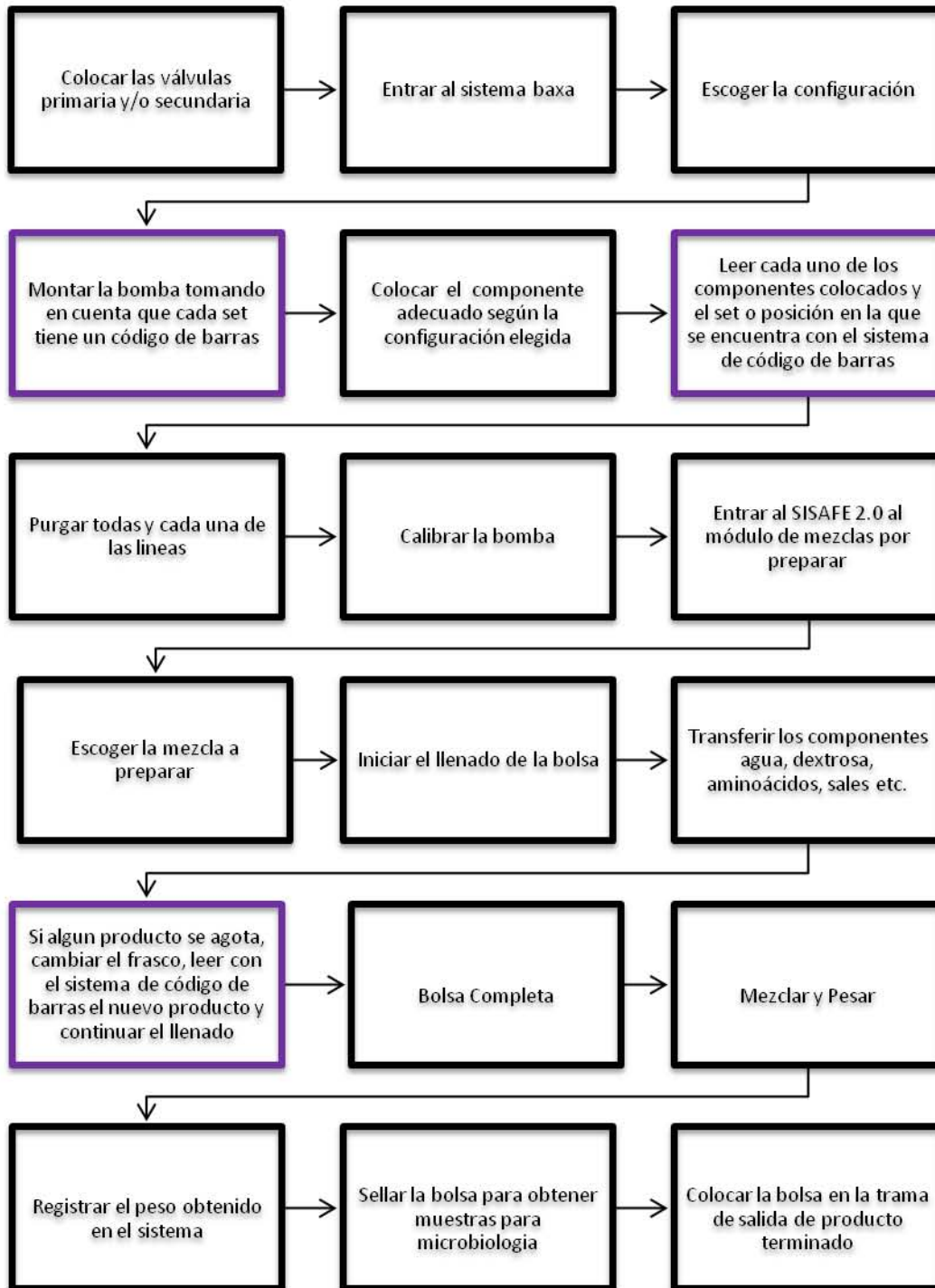
Figura 22. Imagen que muestra una bomba ya montada y lista para comenzar a trabajar. (<http://www.safeph.com.mx>).

10.3 Preparación de nutriciones parenterales

23. Diagrama de flujo de la preparación automatizada de Nutriciones Parenterales



24. Diagrama de flujo de la preparación automatizada usando el sistema de código de barras en la preparación de Nutriciones Parenterales.



Una vez que la bomba baxa ha sido montada, purgada y calibrada, se puede empezar a trabajar, el farmacéutico elige la nutrición en la pantalla de su computadora, la abre y puede revisar la composición y el volumen, para así elegir el tamaño adecuado de la bolsa, la cual debe ser rotulada con el nombre del paciente y el número de lote asignado por el sistema para esa mezcla, una vez hecho esto, la bolsa se conecta a la línea, que es una parte de la válvula primaria por donde van a ir pasando los aditivos y llegar a la bolsa, conectada la bolsa se comienza a servir la nutrición.



Figura 25. Imagen que muestra un farmacéutico trabajando en el área de nutrición parenteral. (<http://www.safeph.com.mx>).

Cuando la nutrición se ha terminado de servir se desconecta de la línea de la bomba BAXA, se coloca el tapón a la bolsa y se pesa, el valor obtenido se ingresa en el sistema.



Figura 26. Nutrición Parenteral 3:1 que se termino de preparar y esta siendo pesada para verificar su preparación. (<http://www.safeph.com.mx>).

Si no marco error en el peso, a continuación se agregan los aditivos manuales que pueden ser heparina, insulina o vitamina K, hecho esto se procede a sellar la bolsa dentro del área de preparación utilizando pinzas selladoras; una vez sellada la bolsa, se sellan otras dos veces la línea para poder obtener dos muestras de la mezcla preparada. Estas muestras son separadas de la nutrición y colocadas junto a la bolsa a la que pertenecen y nutrición y muestras se colocan en la trampa de salida de producto terminado.

Dados los servicios que presta una central de mezclas los criterios de calidad y eficiencia se deben ajustar a una normativa, por lo que en SAFE continuamente se están desarrollando procedimientos técnicos para asegurar la correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados que diariamente se realizan, haciendo uso además de tecnología de punta. En un contexto amplio la utilización de sistemas automatizados permiten:

- La utilización de un sistema volumétrico que asegura que el preparado final se corresponde con el prescrito/ programado y que la composición del producto final se encuentra dentro de los márgenes establecidos.
- La realización de un control de producto acabado por pesada ajustada por densidad.
- Un mejor aprovechamiento de los nutrientes utilizados en la preparación de la NPT.
- La posibilidad de realizar un control clínico activo e integrado.
- Una minimización de la manipulación tanto de la bolsa como de los componentes de la misma, disminuyendo el riesgo de contaminación e infección relacionada con la elaboración.

- Una rentabilización del tiempo de trabajo, ya que la velocidad de llenado aumenta y por tanto el tiempo de elaboración por bolsa disminuye y el nuevo sistema de trabajo permite un ahorro de procesos respecto al sistema de trabajo manual.
- Una disminución notable de la fatiga de trabajo al pasar de un proceso manual a uno automatizado.

10.4 Soluciones especiales

Con las bombas baxa también se pueden preparar soluciones especiales como son las cardiopléjicas y las Eurocollins que sirven para la conservación de órganos que van a ser trasplantados.

10.4.1 Solución Cardiopléjica

La composición de las soluciones cardiopléjicas es la siguiente:

Cada 1000 ml contiene: Cloruro de Sodio 0.8766 g (15.0 mmol), Cloruro de Potasio 0.6710 g (9.0 mmol), Cloruro de Magnesio 0.8132 g (4.0 mmol); y Cloruro de Calcio 0.0022 g (0.015 mmol).

El propósito de la solución cardiopléjica es proteger al corazón del daño isquémico en virtud de su propia composición y distribuirse por todas las regiones miocárdicas para provocar los efectos deseados. Para lo cual toda cardioplejia tiene un objetivo de preservación que lo cumple mediante su composición, ya que evita el trabajo electromecánico del corazón, para ello contiene una alta concentración de potasio, causando parada diastólica por despolarización de la membrana celular.

En adición con el potasio, se usan otros iones como sodio, calcio y magnesio; el sodio para la prevención del edema y el acumulo de calcio intracelular, el calcio como estabilizador de la membrana y el magnesio potencia los efectos de la cardioplejia con potasio

Esta solución se prepara en un volumen final de 1000 mililitros y la osmolaridad aceptada está entre 340-400 mmol/L. Por separado se envía un frasco de bicarbonato para cada solución el cual debe ser agregado al momento de utilizarla.

10.4.2 Solución Eurocollins

La composición de las soluciones Eurocollins es la siguiente, cada 100 ml contienen:

Glucosa Monohidratada 3.864 g

Fosfato Dibásico de Potasio Anhidro 0.83 g

Fosfato Monobásico de Potasio 0.16 g

Cloruro de Potasio 0.1088 g

El volumen total de esta solución es de 2000 mililitros, tiene un pH de 7.4 con una osmolaridad de 370mOsm/Kg.

La solución Eurocollins es una formulación especializada para la preservación hipotérmica de órganos para trasplante como son riñón, hígado y pulmón.

La solución es hipotónica, con glucosa como agente impermeante utilizándose con éxito, logrando la preservación hasta por cincuenta horas; está adicionada con dextrosa y electrolitos (sodio, potasio, magnesio, cloruros, fosfatos) y bicarbonato lo que da como resultado su osmolaridad y pH característicos.

Por su formulación la solución preservadora Eurocollins permite disminuir el metabolismo del injerto durante los periodos de isquemia para un mejor aprovechamiento de las reservas energéticas (ATP) por parte de la células durante los periodos de anaerobiosis retardando con esto las alteraciones intracelulares como la necrosis, acidosis y la inflamación con el potencial riesgo de daño tisular irreversible en el aloinjerto.

Cada una de las soluciones, al igual que en el caso de la solución cardioplejica lleva un frasco de bicarbonato de sodio el cual se envía por separado en la presentación de un frasco de 50 mililitros, el cual cuando sea ocupada la solución debe ser agregado a la solución.

La preparación de estas soluciones se realiza al final del día para ello se utiliza una bomba baxa la cual es vuelta a montar con sets que no han sido ocupados, se genera el lote y se comienza a preparar, una vez preparadas, se sellan de la misma manera que las nutriciones y se sacan del área de preparación, el farmacéutico encargado del área de acondicionado les realiza un control visual para detectar partículas y se imprimen las etiquetas. Al final del lote una de las bolsas de solución preparadas es utilizada para hacerles las pruebas de osmolaridad y medición de pH, en caso de que estas pruebas salieran mal el lote deberá ser rechazado, en el caso de las nutriciones debido a que el sistema hace el calculo de osmolaridad en base a la composición solo se le realiza la prueba de osmolaridad a solicitud del hospital.

10.5 Acondicionamiento de Nutriciones Parenterales

El acondicionado de las nutriciones es otro punto critico dentro del trabajo que se realiza en el centro de mezclas ya que el farmacéutico y el auxiliar farmacéutico deben ser capaces de reconocer incompatibilidades, sobre todo de tipo físico y debe además ser una persona muy cuidadosa y observar que el producto que va a ser acondicionado corresponde exactamente con la etiqueta que ha impreso y con la que se dispone a identificar a la nutrición.



Figura 27. Farmacéutico responsable del área de acondicionado.

El farmacéutico o el auxiliar farmacéutico encargado del área de acondicionado de mezclas recoge las nutriciones en una charola y las transporta a la mesa de acondicionado, una vez ahí, el farmacéutico debe retirar y separar las muestras que van a ser utilizadas para el muestreo microbiológico pegándolas a un formato donde se indica el tipo de mezcla, fecha de preparación y número de lote, estas muestras ya identificadas se colocan en un contenedor pequeño que las protege de la luz; a continuación a cada una de las nutriciones se les realiza una inspección visual para detectar alguna posible incompatibilidad, como la presencia de algún precipitado o bien detectar alguna partícula presente originada por una técnica deficiente a la hora de picar los frascos, se revisa además que no haya ninguna fuga y se comparan los datos con los que fue rotulada la bolsa en el área de preparación con los de la etiqueta que fue generada por el sistema y que el farmacéutico imprimió, si alguno de estos puntos no se cumple la nutrición deberá ser rechazada y se vuelve a preparar, en caso de que todo este bien, entonces se pega la etiqueta en la bolsa de la Nutrición Parenteral, enseguida la mezcla es colocada dentro de una bolsa de polietileno negra a la cual se le coloca una etiqueta idéntica a la que se pegó a la bolsa EVA de la nutrición, este es un trabajo tan delicado, que no debe ser realizado en serie para evitar que las etiquetas sean intercambiadas, una vez que se terminó de acondicionar la nutrición esta es colocada sobre una cama de geles fríos para garantizar la estabilidad de las mezclas, en lo que se completa la solicitud del cliente.

Cada vez que se acondiciona una mezcla debe marcarse con un marcatextos fluorescente cada lote que de esa bitácora ya se tiene listo, además en la bitácora se debe marcar que se

ha revisado el reporte que genera la bomba baja para cada nutrición, si la solicitud fue hecha por fax, entonces este fax debe de ser corroborado con la composición de la nutrición que aparece en la etiqueta y anotar en la bitácora que se verificó además del reporte baja el fax; el fax también debe ser firmado por la persona que lo revisó, una vez completada la bitácora se entrega al Departamento de Distribución esto se hace con bitácora en mano de tal forma que ambos departamentos están checando uno lo que entrega y otro lo que recibe y que el pedido esta completo.

El Departamento de Distribución recibe las mezclas y las coloca en contenedores con geles para mantener la temperatura fría y poder transportarlas cómodamente y en buen estado hacia el hospital.

11. PREPARACIÓN DE ONCOLÓGICOS

El área de preparación de oncológicos es un área clase 10000 de presión negativa, el aire es filtrado mediante filtros HEPA radiales. El cuarto tiene inyección y extracción independientes, cuenta con cabinas de seguridad denominadas “total exhaust”, ya que tiene un juego de presiones positivas y negativas y un patrón de flujo tal que evita que el farmacéutico tenga contacto con los microaerosoles de citotóxicos que se forman durante el trasvase en la preparación de mezclas

11.1 Recepción y Preparación de Oncológicos

Al ingresar al área de oncológicos el farmacéutico debe aspersar esta con el sanitizante en turno, limpiar con gasas y sanitizante la campana donde va a trabajar, una vez hecho esto debe salir al vestidor y cambiarse los guantes, para regresar y preparar su área de trabajo coloca entonces en la campana un mantel especial absorbente que en caso de algún derrame atrapa el medicamento y no deja que escurra en la campana, debe además preparar gasas empapadas en antiséptico y otras empapadas en hipoclorito de sodio al 1.0% el cual actúa como agente neutralizante de oncológicos en caso de derrame. Lista el área para trabajar el farmacéutico debe revisar todas las ordenes que tiene para preparar, la orden de manufactura se muestra vía red en la computadora que se encuentra dentro del área de preparación, sin embargo el trabajo dentro de esta área es un poco diferente, ya que la preparación de este tipo de mezclas se realiza de manera manual.

El primer paso consiste en acceder al SISAFE 2.0 utilizando la contraseña particular que cada farmacéutico y auxiliar farmacéutico tienen asignada, lo siguiente es entrar a las áreas que en el sistema están asignadas para oncológicos y una vez ahí, el sistema despliega todas las solicitudes que han sido enviadas a esa área y que deben ser preparadas, el farmacéutico debe seleccionar alguna de las solicitudes y abrir la mezcla en su visor de pantalla, en seguida se abre un recuadro donde vienen claramente descritos cada uno de los pasos a seguir para preparar la mezcla así como el diluyente en que debe ir el medicamento, es decir si la mezcla se solicitó en cloruro de sodio o en dextrosa al 5% y en que volumen, cuantos frascos del medicamento deben ser reconstituidos y en que volumen estos se reconstituyen, con que diluyente se deben de reconstituir, cuanto volumen se debe

desplazar del bolo así como el volumen del medicamento que debe ser agregado para obtener la concentración del medicamento que el medico esta solicitando.

Una vez que se han revisado todas las instrucciones anteriores, lo siguiente es rotular el contenedor del volumen adecuado ya sea bolo o bolsa con el número de lote, nombre del paciente medicamento a preparar, concentración y volumen final, a continuación se selecciona el material que se va a utilizar para preparar la solicitud como medicamento, otras soluciones, agujas y jeringas todo de acuerdo al volumen en que se preparara la mezcla, es importante mencionar que la colocación del material dentro de la campana en todas las áreas de trabajo es esencial, ya que este debe colocarse aproximadamente 15 centímetros de distancia de las paredes y del limite de la campana, además los frascos deben ser colocados del mas grande al mas chico y separados para que le flujo del aire no se interrumpa y pueda pasar por la superficie de cada uno los frascos y arrastrar posibles partículas que ahí están depositadas, se realiza la limpieza de los tapones de todos y cada uno de los frascos con la gasa empapada en el antiséptico con un solo movimiento y se comienza con la reconstitución y desplazamiento de volúmenes.

En el caso de los oncológicos para asegurar que el volumen en el que se están preparando los bolos es el que solicito el medico, se desarrollo un programa de verificación de peso que al igual que en nutrición hace un calculo del volumen esperado según la solicitud y lo compara con el obtenido arrojando el calculo de variación en porcentaje, la variación aceptada es de +/- 2%.

Este programa es ajeno al SISAFE 2.0, pero esta cargado dentro de las maquinas del área de oncológicos, tal forma que se puede trabajar con ambos de manera simultanea y se hace de la manera siguiente: antes de preparar la mezcla el farmacéutico debe entrar al programa de validación de peso, una vez ahí se alimenta el sistema con los datos de la solicitud, como el volumen y diluyente de la solicitud y medicamento que se va a preparar, lo siguiente es pesar el bolo o la bolsa antes de comenzar a preparar la mezcla, este peso se ingresa al sistema, una vez hecho lo anterior si la solicitud implica el desplazamiento de volumen del contenedor se realiza esta y se vuelve a pesar, ingresando este nuevo valor al sistema, lo siguiente es agregar la cantidad de medicamento solicitado y al finalizar pesar otra vez el contenedor para que el sistema realice un cálculo aproximado del error por diferencia entre el peso del volumen esperado y el obtenido, cabe mencionar que este sistema también genera un reporte el cual debe imprimirse y ser revisado antes de entregar el producto al Departamento de Distribución.



Figura 28. Rotulación de mezclas oncológicas que serán preparadas.

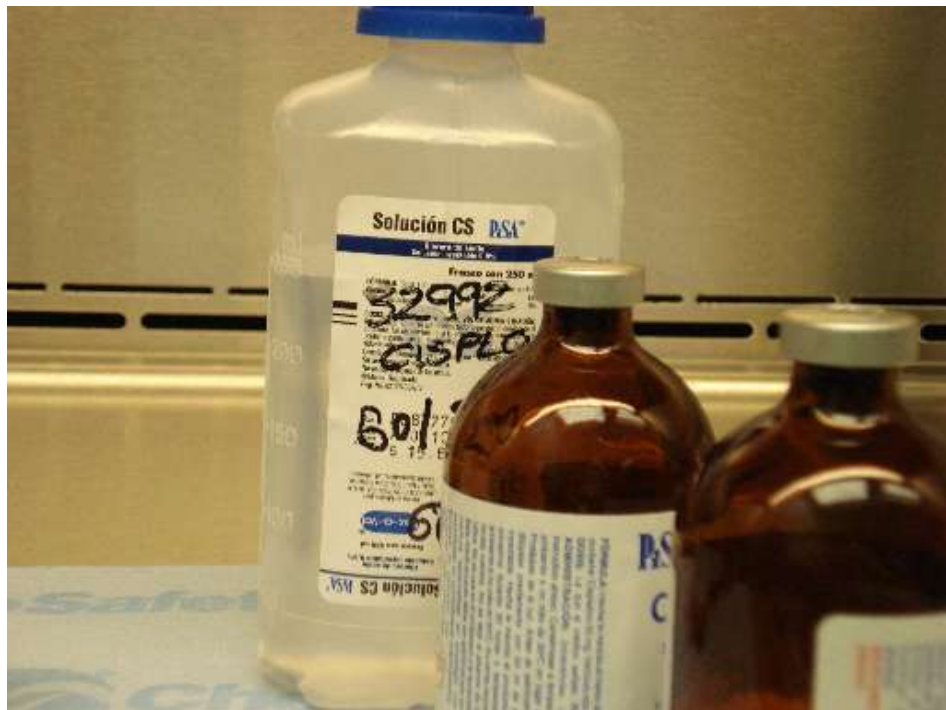


Figura 29. Mezcla oncológica para preparar ya rotulada con número de lote, medicamento y dilución a preparar.



Figura 30. Preparación de mezclas oncológicas.



Figura 31. Técnica correcta para realizar punción en frascos viales.

11.2 Medicamentos Oncológicos más preparados en la empresa

El área oncológica de los hospitales a los que se les brinda servicio representa un importante porcentaje de nuestra actividad asistencial, por lo tanto la incorporación de estándares de calidad en la preparación y manejo de los medicamentos, el desarrollo de sistemas que permiten una mayor seguridad durante la manipulación, la incorporación de nuevos medicamentos al sistema, así como de sus características particulares, dosificación y manejo así como la capacitación constante del personal son un punto muy importante.

Los medicamentos mas solicitados son los que a continuación se presentan:

Ácido Folínico	Fludarabina
Actinomicina	Fluorouracilo
Amifostina	Gemcitabina
Bevacizumab	Granisetron
Bleomicina	Hidrocloruro de Hidrocortisona
Carboplatino	Idarubicina
Carmustina	Ifosfamida
Cetuximab	Irinotecan
Ciclofosfamida	L-Asparaginasa
Cisplatino	Mesna
Citarabina	Metotrexato
Dacarbazina	Mitomicina
Daunorubicina	Mitoxantrona
Dexametasona	Ondansetron
Desrazoxano	Oxaliplatino
Docetaxel	Paclitaxel
Doxorubicina	Rituximab
Doxorubicina Liposomal Pegilada	Teniposido
Epirubicina	Trastuzumab
Etoposido	Vinblastina

Filgrastim	Vincristina
Fludarabina	Vinorelbina

Las diluciones de estos medicamentos se realizan en cloruro de sodio al 0.9% y en dextrosa al 5%, dependiendo de la solicitud del cliente, los medicamentos se pueden preparar para ser entregados el mismo día al hospital como programados o bien como urgentes, la preparación de las mezclas depende sobre todo de la estabilidad de esta, ya que si el medicamento solicitado al ser preparado a la concentración que el médico solicita o bien en el diluyente que lo pide no es estable mas que unas pocas horas y el medicamento es programado de un día para otro se prepara durante la madrugada para que pueda llegar al hospital y ser administrado al paciente con la certeza de que ese medicamento va a cumplir con su efecto terapéutico.

Dentro de las diluciones mas estables están las hechas con ciclofosfamida en cloruro de sodio, ya que en refrigeración la mayoría son estables durante 72 horas, si la mezcla se conserva a temperatura ambiente cambia la estabilidad, disminuyendo a 48 horas, cuando la dilución de ciclofosfamida se hace en dextrosa la estabilidad es menor aún en refrigeración llegando a ser estable máximo hasta 24 horas, y todavía menor si se conserva a temperatura ambiente.

La ifosfamida mitoxantrona, metotrexato, carboplatino vinblastina, docetaxel, gemcitabina, bleomicina, fluorouracilo, mitoxantrona, fludarabina ondansetrón, son algunos de los medicamentos que se peparan de un día para otro cuando son programados ya que son estables.

Dentro de los menos estables podemos mencionar las diluciones que se hacen de dacarbazina, vinorelbina, actinomicina, mesna, paclitaxel y granisetron.

Hay algunos medicamentos que se preparan en un tipo especifico de diluyente, como por ejemplo el cisplatino, que es un medicamento que se prepara exclusivamente en cloruro de sodio, ya que si se prepara en dextrosa la estructura química de la molecula se modifica, el carboplatino es otro ejemplo, ya que solo se prepara en dextrosa, ambos medicamentos son muy parecidos estructuralmente pero se considera que los efectos secundarios del carboplatino son menores comparados con su análogo.

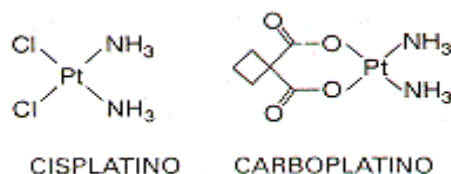


Figura 32 Estructura química del cisplatino y el carboplatino

El Mesna o 2-mercaptoetano sulfonato no es un fármaco citostático es un mucolítico que se emplea con mucha frecuencia en los servicios de oncología como agente profiláctico durante la quimioterapia con ifosfamida o con dosis muy altas de ciclofosfamida ya que ambos fármacos pueden causar irritación y sangrado de la mucosa de la vejiga y los riñones y este medicamento ayuda a protegerlos.

En la central de mezclas se prepara en cloruro de sodio o en dextrosa, según lo pida el hospital, cabe mencionar que una vez preparada la dilución la estabilidad de esta es muy corta, por lo que es una de las últimas mezclas que se preparan durante el día para entregar al hospital o bien si es de un día para otro la solicitud, se prepara en la madrugada muy cerca de las seis de la mañana.

El ácido fólico es otro medicamento que no es citostático pero que se emplea como coadyuvante para reducir efectos secundarios de las quimioterapias sobre la mucosa gastrointestinal sobre todo del metotrexato, las diluciones se pueden preparar en cloruro de sodio o de dextrosa ambas son muy estables sobre todo a temperatura baja.

Otro medicamento no citostático que se maneja en la central de mezclas es el ondansetrón, que es un antiemético potente, por lo tanto previene las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia o radioterapia, las diluciones de este medicamento normalmente se preparan en cloruro de sodio y son muy estables, por lo que dependiendo de la cantidad que se este movilizando durante la semana se puede generar un lote de 50 piezas de ondansetrón en concentraciones de cuatro o de ocho miligramos de ondansetrón en 50 o en 100 mililitros de cloruro de sodio. También se maneja el granisetron como antiemético, pero su estabilidad es más corta, por lo que se prepara durante la madrugada y solo para algunos hospitales.

Algunos medicamentos no deben refrigerarse porque precipitan, tal es el caso de la gemcitabina la cual una vez preparada debe conservarse a temperatura ambiente, lo mismo ocurre con el etoposido el cual además debe protegerse de la luz.

Se preparan también diluciones de dexametasona que es un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona, cuyo empleo principal se debe a su acción antiinflamatoria, la dilución de este medicamento ya sea en cloruro de sodio o en dextrosa no es tan estable por lo que también se prepara durante la madrugada.

11.3 Acondicionado de mezclas oncológicas

Una vez preparada la mezcla se limpia el bolo con una gasa empapada en hipoclorito de sodio, para asegurar la inactivación de algún residuo, se le coloca al bolo un sello plateado y se lleva a la trampa de salida de producto terminado.

En esta área al igual que en NPT un farmacéutico o un auxiliar farmacéutico deben estar como encargados del acondicionamiento realizando un control de calidad a cada mezcla preparada, revisando que no exista alguna partícula flotando en el bolo, que no tenga fuga de medicamento el contenedor y que el volumen en el que se preparo sea el solicitado, en

caso de no cumplir con alguno de estos puntos la mezcla es rechazada y vuelta a preparar, si cumple con los estándares de esa primera revisión, se procede a imprimir la etiqueta, la cual a través de un sistema de código de barras proporciona la información sobre quien preparo el bolo y el porcentaje de error del peso obtenido, una vez hecho esto el farmacéutico revisa que los datos con los que fue marcado el bolo y los de la etiqueta coincidan, si es así la etiqueta se pega en el contenedor en una posición específica que es boca abajo, esto con la finalidad de que al momento de estar infundiendo el medicamento a la enfermera o al médico a cargo los datos de la preparación puedan ser leídos con facilidad sin necesidad de manipular ese bolo enseguida se coloca la mezcla en una bolsa de plástico transparente, adecuada al tamaño del bolo; si es un medicamento que se debe proteger de la luz, esta mezcla a su vez será colocada en una bolsa de polietileno negra, a la cual se le pega una etiqueta igual a la que se pegó en el bolo.

Cada vez que se tenga un medicamento preparado deberá ser marcado en la bitácora con un marcatextos fluorescente que para esta área es de color amarillo, hasta completar la solicitud, cuando esto ha ocurrido la entrega de tratamientos al Departamento de Distribución se hace con bitácora en mano y revisando con el personal de distribución cada una de las mezclas que se les esta entregando y dándole salida también en el sistema para que ellos puedan realizar la impresión de las facturas.

En algunas ocasiones, los médicos solicitan los medicamentos en frasco cerrado, en este caso el acondicionamiento de la solicitud implica la impresión de etiquetas pequeñas que van a identificar a cada uno de los frascos y que como datos contienen el nombre del paciente, medicamento y fecha de caducidad, para esta modalidad se acondicionan tantos frascos como haya solicitado el cliente, a continuación se colocan en una bolsa de plástico transparente, que será identificada con una etiqueta mas grande, si el medicamento se protege de la luz, se coloca entonces en una bolsa negra en la cual se pega la etiqueta de identificación.

Algunos de los medicamentos que se deben proteger de la luz son los que tienen color como la mitoxantrona, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, metotrexato, la actinomicina, otros que no tienen color pero si son fotosensibles son la dacarbazina, el cisplatino, el etoposido y los derivados de la vinca.

También se preparan medicamentos que por el volumen que solicita el cliente utilizan como contenedor jeringas sobre todo con medicamentos derivados de la vinca como vincristina y vinorelbina y con el metotrexato para pacientes pediátricos, estas son llenadas con el medicamento o bien también se realizan diluciones una vez preparada, el pivote de la jeringa es protegido con tapones de plástico que embonan perfectamente y que evitan que esta parte del cuerpo de la jeringa este expuesto y entre en contacto con el aire del medio ambiente o bien con alguna superficie manteniendo así el contenido estéril.

Para acondicionar estas presentaciones también se revisa el volumen y que no haya fuga del medicamento, si cumple con estos requisitos, se le coloca a la jeringa un sello de color rojo especial para oncológicos que se adhiere a través de un pegamento al tapón y al

cuerpo de la jeringa, fijando el tapón, enseguida se le coloca una etiqueta pequeña que identifica el contenedor y que contiene la información importante como: nombre del paciente, medicamento y concentración, esta etiqueta se pega en el cuerpo de la jeringa procurando no ocultar la escala de volumen; la jeringa entonces es colocada en una bolsa transparente de polietileno que se sella con calor, y a su vez es colocada dentro de una bolsa negra para proteger el medicamento de la luz, al exterior de esta se colocara una etiqueta más grande que además de la información que contiene la etiqueta pequeña viene el nombre del hospital y servicio donde está ubicado el paciente.



Figura 33. Acondicionado de Oncológicos usando el Lector de Sistema de Código de Barras

11.4 Derrames

Durante el proceso de acondicionado de las mezclas de oncológicos, existe la posibilidad de fuga del contenido de alguno de los bolos, de las jeringas o de un frasco cerrado, esto debido a que el contenedor puede estar perforado o roto y por lo tanto el medicamento escapa.

Para estas eventualidades, manufactura cuenta con un maletín especial para manejo de derrames, el cual contiene un par de guantes de látex y otro de nitrilo, una mascarilla, una bata especial, que sirve para cubrirse el cuerpo mientras se esta realizando la limpieza y soluciones de agua, jabón, hipoclorito de sodio al 1.0% y sanitizante, así como gasas, un mantel especial y campos quirúrgicos limpios.

Es importante mencionar que la capacitación del personal que trabaja en manufactura además de incluir la recepción, verificación, preparación y acondicionado de las mezclas, también incluye que hacer en caso de ruptura de algún frasco de medicamento oncológico o bien fuga de las mezclas ya preparadas.

El procedimiento implica que la superficie donde se derramó el medicamento, ya sea un polvo o un liquido, debe ser cubierta con hipoclorito de sodio, para neutralizar el medicamento este debe dejarse actuar aproximadamente 15 minutos, pasado este tiempo,

con uno de los campos quirúrgicos se limpia, as continuación se debe de realizar un lavado con jabón, agua y sanitizante de la superficie antes de seguir trabajando.

12. ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos son uno de los grupos de fármacos de mayor consumo en los hospitales, así mismo representan un grado mayor de problemas en el control de prescripciones e inventarios dentro de un hospital, por lo que la central de mezclas ofrece las ventajas de reducción de costos en perdidas de medicamentos y mermas, asegurando además la calidad del producto que será administrado al paciente, ya que el personal desde que ingresa y durante el tiempo que trabaja en la central es capacitado de manera continua ya sea en forma interna o participando en cursos.

El área de preparación de antibióticos es un cuarto limpio clase 10,000 que cuenta con filtros radiales Hepa, sistemas de inyección y extracción independientes, cabinas de seguridad con un patrón de flujo que evita que el farmacéutico tenga contacto con los microaerosoles que se forman durante el proceso de trasvase en la preparación de mezclas.



Figura 34. Área de preparación de antibióticos

En antibióticos la forma de trabajar es muy similar a la del área de oncológicos, el Departamento de Atención a Clientes recibe la solicitud, la revisa, entonces manufactura puede verla y generar la mezcla, hecho esto la envía a las áreas designadas para la preparación de antibióticos, en el área la orden de manufactura se muestra vía red a través del SISAFE 2.0 en las computadoras de los cuartos limpios.

El farmacéutico revisa las indicaciones de preparación, seleccionando los insumos que marca cada formulación, de acuerdo a la prescripción médica para cada paciente y verifica las precauciones de mezclado señaladas por el sistema.



Figura 35. Preparación de antibióticos.

12.1 Antibióticos preparados en la empresa

Los antibióticos mas preparados en la central de mezclas son los que a continuación se presentan en la tabla.

Aciclovir	Fluconazol
Amfotericina	Furocemida
Amikacina	Gatifloxacina
Ampicilina	Gentamicina
Cefepime	Imipinem
Cefotaxima	Levofloxacino
Ceftazidima	Meropenem
Ceftriaxona	Metronidazol
Cefuroxima	Trimetropim
Ciprofloxacino	Voriconazol
Clindamicina	

Para los clientes a los cuales se les preparan mezclas destinadas a pacientes del servicio de pediatría, los medicamentos por ser volúmenes muy pequeños se preparan en jeringas.

La amfotericina es un antifúngico del que se preparan diluciones pero este medicamento se preparan exclusivamente en dextrosa al 5 %, esto es por estabilidad de la molécula y no importa el volumen que se este solicitando siempre se prepara en bolo.

Se preparan además una gran cantidad de medicamentos seriados o dosis estándar, es decir son diluciones de ciertos medicamentos en volúmenes ya determinados por un acuerdo con el hospital, los cuales son acondicionados de manera similar a los bolos en oncológicos.

En esta área se preparan sellos de heparina, estas son preparaciones de una dilución de heparina 1:10, que se colocan en jeringas con un volumen de 10 mililitros y van acompañados de cloruro de sodio también servidos en una jeringa de 10 mililitros, estos preparados se utilizan para reducir el número de penetraciones con agujas a pacientes hospitalizados, utilizando la misma línea para inyectar medicamentos o para conectar la línea de sueros, es decir, mantiene viable la línea y permeable la vena y son apropiados para pacientes adultos o pediátricos.

Estas mezclas se preparan en SAFE utilizando una bomba Baxa Repeater que se monta utilizando un set y donde embonan perfectamente gracias a un adaptador conocido comercialmente como LUER LOCK las jeringas y en el otro extremo tiene el set una bayoneta donde será colocado el bolo de cloruro de sodio o el bolo que contiene la dilución de heparina, se llena la línea del set y utilizando una base se coloca el adaptador para jeringas y se calibra la Bomba Repeater, una vez calibrada, se comienzan a llenar las jeringas. Cabe mencionar que en esta área todavía no se trabaja con el Sistema de verificación de peso que se utiliza en el área de oncológicos para asegurar que el volumen que se envía es el que se solicito.

Agujas y tubos con filtro, tubos de trasvase con bayoneta y bombas dosificadoras, son utilizados para operaciones de reconstitución y trasvase dando como resultado mezclas exactas y libres de partículas.



Figura 36. Llenado de jeringas utilizando la bomba repeater. (<http://www.safeph.com.mx>).



Figura 37.1 Base de metal para colocar el set



Figura 37.2 Bomba Repeater



Figura 37.3 Set para bomba repeater

Figura 37. Material que se emplea en la preparación automatizada de mezclas en el área de antibióticos. (<http://www.baxa.com/PharmacyProducts/AutomatedFillingSystems/>).

Figura 38. Diagrama de Flujo para la Preparación de Dosis Estándar.

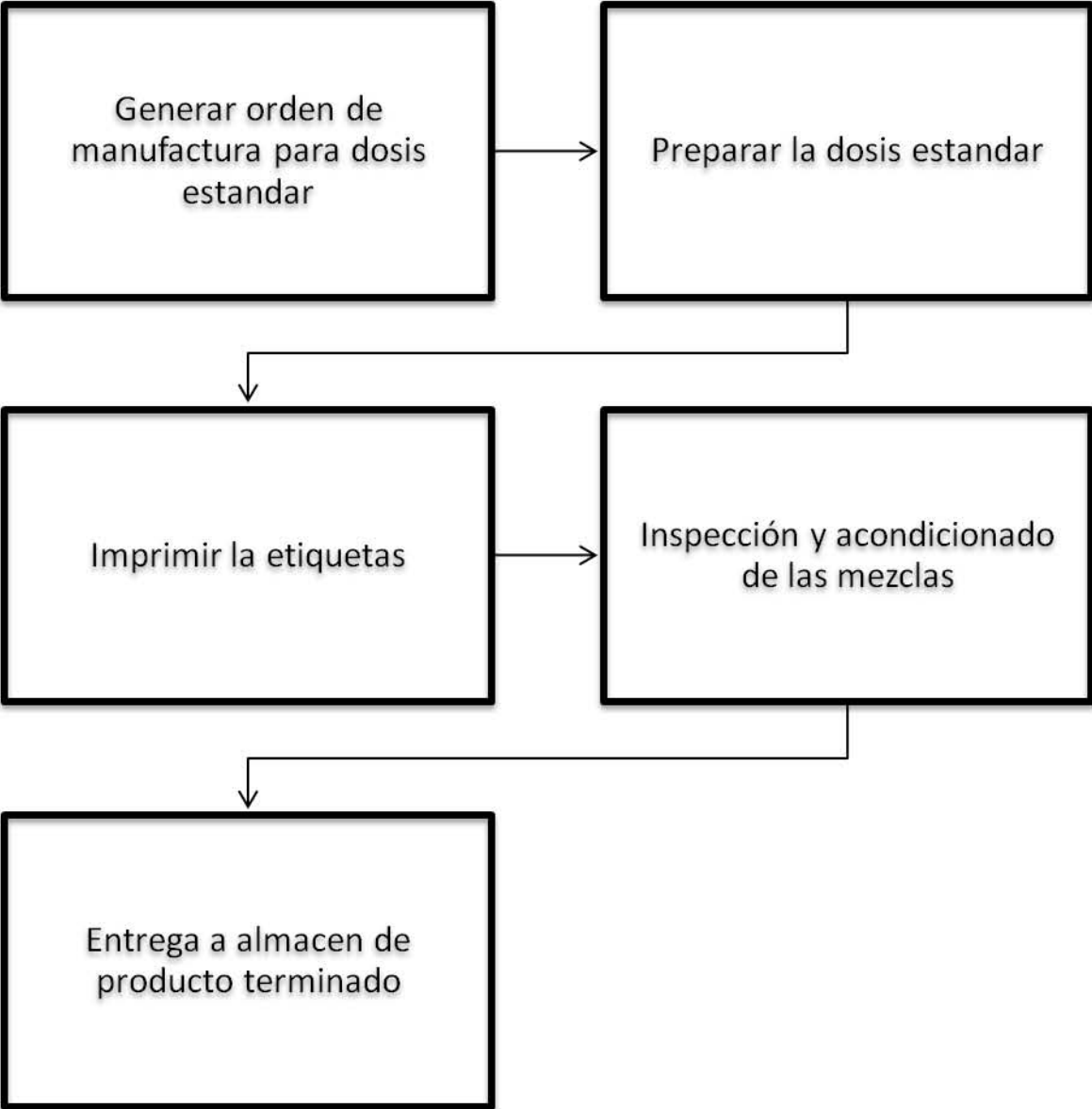
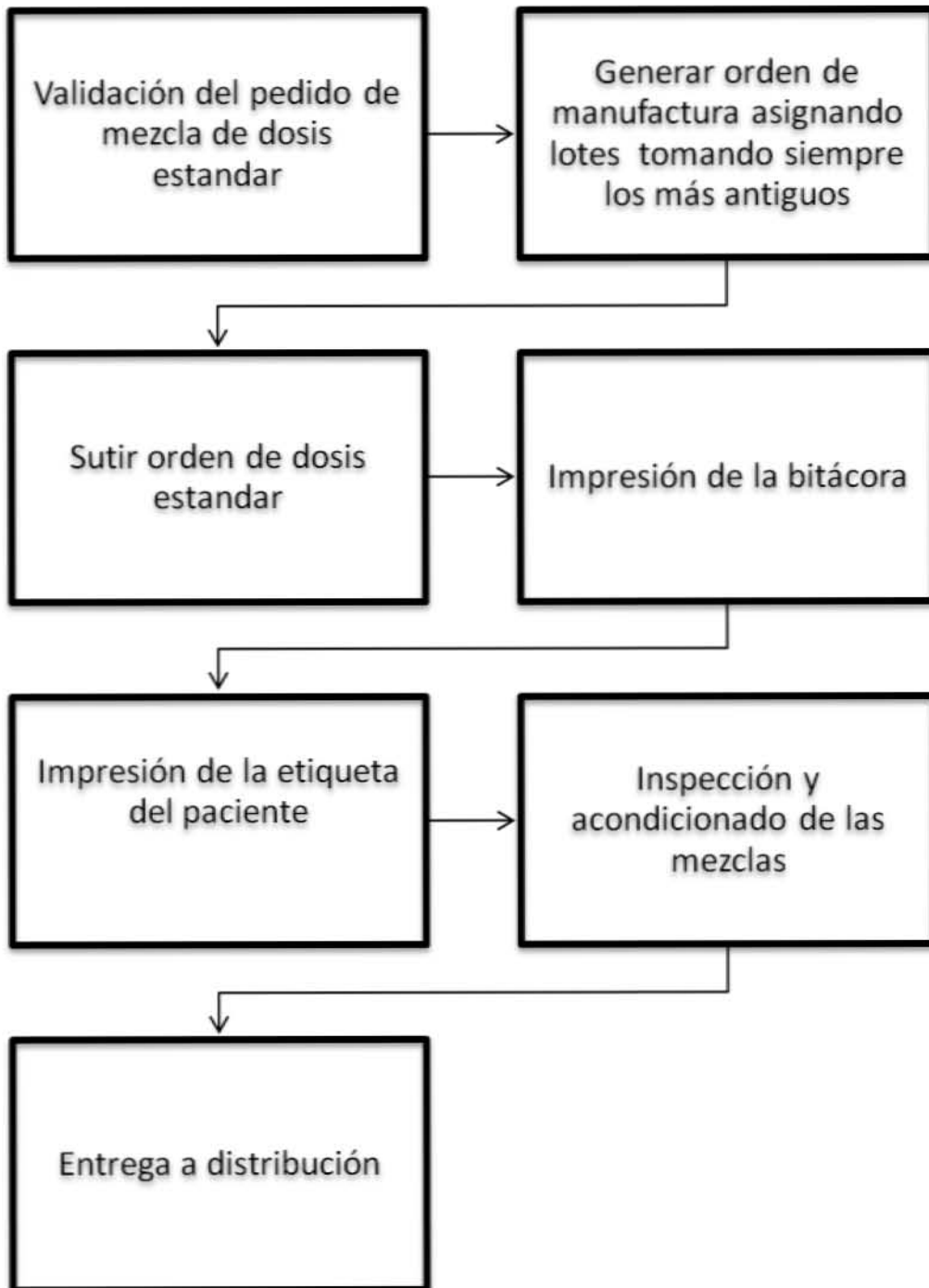


Figura 39. Diagrama de flujo para el Surtido de Dosis Estándar.



12.2 Acondicionado de antibióticos

En esta área las mezclas se preparan de forma manual y la cantidad de medicamentos que se preparan es muy grande sobre todo los que son para pacientes pediátricos que van en jeringa debido a que las concentraciones son pequeñas y el volumen final también lo es, así pues, el acondicionado de estos productos es muy similar al mencionado anteriormente para las jeringas en oncológicos, la diferencia está en el color de los sellos que se emplean para las jeringas, los cuales son plateados, si la solicitud hecha por el medico implica más de una jeringa para un solo paciente, todas se colocan en la misma bolsa transparente a la cual se le pega una etiqueta que es de diferente tamaño a la que se utiliza en oncológicos al igual que la información que contiene, ya que para hacer más sencilla la identificación del tratamiento en el hospital se imprime un etiqueta que tiene el nombre del paciente así como el servicio y el número de la cama en la que se encuentra, no contiene ninguna información del medicamento, esta etiqueta se imprime dos veces si el medicamento debe ser protegido de la luz, la segunda etiqueta se pega al exterior de la bolsa negra, a la cual se le pega además una etiqueta de jeringa para identificar el medicamento.

Algunos de los medicamentos fotosensibles que se manejan en esta área son el trimetoprim, la cefotaxima, la ceftriaxona, la ceftazidima y la cefuroxima.

El metronidazol, la gatifloxacina, el levofloxacino, el ciprofloxacino son medicamentos que se envían como frasco cerrado, es decir no se diluyen ya que vienen en solución por lo que para enviarlos al hospital se generan lotes de 50 piezas de estos medicamentos que serán acondicionados con etiquetas que contienen la información básica del medicamento y fecha de caducidad del mismo, una vez generado el lote, se pueden ya imprimir las etiquetas que serán pegadas en el empaque primario del medicamento y se colocan después en bolsas oscuras ya que todos ellos se protegen de la luz, a estas bolsas se les pega a su vez otra etiqueta con la misma información y después se sellan las bolsitas.



Figura 40. Acondicionado de un lote de Ciprofloxacino.

Cuando alguno de estos medicamentos es solicitado por el servicio de alguno de los hospitales, se genera la solicitud del medicamento y en el sistema ya está registrado que se realizó el acondicionamiento de un lote por lo que automáticamente asigna estos para ser entregados, una vez que se terminó de generar la solicitud, se realiza la impresión de la o las bitácoras según el hospital y sus servicios y se imprime la o las etiquetas que contienen la información del o de los pacientes como nombre, servicio y cama y se pega junto a la otra etiqueta para identificar la prescripción y poder completar los servicios.

13. MUESTREO MICROBIOLÓGICO

La utilización de un sistema automatizado en la elaboración de NP supone un aumento en el control de la precisión de llenado y un registro informatizado de todo el proceso de elaboración. Estos aspectos permiten una adecuación a los requisitos legales existentes en cuanto a normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales así como una mejora en la calidad asistencial integral. En este punto es importante destacar la posibilidad que ofrece este sistema de llevar un registro completo del paciente. El seguimiento clínico y analítico del paciente, la transcripción de la prescripción y la elaboración de la NP pueden ser gestionadas desde un mismo programa. La información sobre el perfil terapéutico del paciente se puede integrar desde el sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias lo que nos permite tener también un registro de este proceso. Todos estos sistemas ayudan a disponer de información real de todos los aspectos relacionados con la terapéutica del paciente.

La automatización de los procesos que se realizan en el Servicio de Farmacia tiene como finalidad última la mejora en el cuidado del paciente. La implantación de sistemas automatizados nos ayuda a la consecución de ese objetivo con una mejora en la calidad del circuito prescripción-dispensación-administración y con una utilización más eficiente de los recursos disponibles, consiguiendo de esta manera la adecuación a las actuales exigencias de calidad del entorno sanitario.

La implementación del sistema automatizado asegura la composición del preparado final, pero para asegurar la calidad final no hay que olvidar la necesidad de seguir controlando otros aspectos como la esterilidad de la NP final y de las condiciones de trabajo.

En SAFE se realizan una serie de controles microbiológicos y técnicos que certifican la esterilidad e idoneidad de las instalaciones.

Se realiza un muestreo microbiológico diario de muestras de todas las NPT individualizadas, al finalizar la producción, esto a través de un muestreo aleatorio de las muestras de NPT, en el caso de los sellos de heparina o de las soluciones especiales solo se realiza el muestreo si se prepararon estas mezclas durante el día.

Para el muestreo de NPT el SISAFE 2.0, hace un cálculo en base a la producción del día, y marca cuantas muestras se deben tomar para el muestreo de esterilidad y cuantas para el muestreo de endotoxinas y al azar escoge los lotes en cada área de preparación, tomando en cuenta la producción en cada una de ellas, el farmacéutico entonces busca cada una de esas muestras en el contenedor y las va separando según la prueba a la que será enviado ese lote, pero como se obtiene dos muestras, una es la que se envía al análisis y la otra se guarda en el museo; una vez completado el muestreo se imprimen unas hojas que contienen la información de que lotes son los que se envían para muestreo de cada prueba y los que se quedaron en el museo y se archiva una copia y la otra se envía al departamento de microbiología. Se realiza además un vaciado de esta información en otro sistema que se llama.

Para los sellos de heparina se toman dos blísteres del lote y uno se conserva en el museo mientras el otro es enviado a microbiología para ser examinado. Para las soluciones especiales una de las bolsas del lote es evaluada.

Es importante mencionar que diariamente se realiza un muestreo microbiológico en cada una de las áreas, el cual implica la exposición de cajas de agar soya tripticaseína en cada una de las campanas que existen dentro de las áreas de preparación y del personal que entra a preparar, los cuales deben de tocar con los guantes (que están utilizando en ese momento para preparar) la superficie de la caja de agar muy suavemente, y cada semana se realiza un muestreo completo que implica además de lo anterior el muestreo del aire utilizando un aparato denominado biotest dentro del cual se colocan tiras de agar soya tripticaseína y que gira a 1000 rpm durante 10 minutos aspirando 1000 ml de aire esto se realiza dos veces por campana y una vez en el área de preparación en común, se muestrean además las instalaciones como las puertas, las exclusas, teclados de computadora, frascos y uniforme de cada farmacéutico. En el uniforme se muestrea el cierre, los googles y el antebrazo derecho. Una vez hecho el muestreo se vacía la información en un formato que como información contiene fecha de la realización del muestreo, desinfectante que se este utilizando área muestreada, quien realizo el muestreo y partes muestreadas así como un espacio para observaciones.

Para estos muestreos se consideran límites, cuando se hace el muestreo semanal con el biotest para el área de preparación se considera un valor aceptable 20 UFC en la tira; para cada una de las campanas del área de preparación el límite máximo permitido es de menos de 3 UFC, considerando que la caja que se utiliza como control el valor es de cero UFC.

Para el muestreo de manos con la caja de agar (Mano Derecha) el límite es de menos de 3 UFC, para las cajas que son expuestas dentro de la campana el límite es de 1 UFC. Cuando se muestrea el área y las instalaciones con hisopos el límite es de menos de 5 UFC, para el uniforme del personal es decir googles y antebrazo el límite es de menos de 5 UFC.

Además cabe mencionar que de forma periódica se realiza un control microbiológico del aire en las áreas de preparación así como de muestras de contacto de diferentes superficies.

14. LLENADO ASEPTICO

El llenado aséptico es una evaluación que se realiza de manera anual dentro de manufactura y es muy importante ya que no solo evalúa las áreas de trabajo sino que al mismo tiempo evalúa todo el trabajo que realiza el personal desde el lavado de manos hasta la preparación y salida del producto.

Este llenado aséptico es planeado con bastante tiempo de anticipación, porque debe prepararse un medio de cultivo que normalmente es caldo soya tripticasa, el cual a su vez es evaluado por el departamento de microbiología de la empresa para asegurar su esterilidad y buen funcionamiento.

Este medio de cultivo es colocado en contenedores de vidrio de diferentes tamaños que simularan los distintos frascos que contienen los productos con los que diariamente se preparan las mezclas, todo es esterilizado y probado antes del llenado.

Se realizan además jornadas de capacitación destinadas a recordar procedimientos de comportamiento en áreas asépticas y preparación de mezclas intravenosas, así como evaluaciones de técnica de lavado de manos y de vestido para todo el personal, las cuales están a cargo del jefe de manufactura y de los supervisores de producción, se hace además una planeación del llenado, de tal forma que cada farmacéutico y auxiliar farmacéutico sabe ya con anticipación cual será el orden en el que entrara y la bomba en la que estará trabajando, además de que cada uno estará siendo evaluado por un observador, que ira haciendo anotaciones, esto con el fin de que si hay alguna contaminación se pueda identificar el punto en el que posiblemente ocurrió.

La realización del llenado aséptico implica mucho trabajo para todos los que formamos parte del área de manufactura, ya que regularmente se realiza al final de un día normal de producción, de tal forma que los auxiliares de producción, cuando ya se ha terminado todo el trabajo aproximadamente a las siete u ocho de la noche, entran a el área que será evaluada y sacan todo el material que en ella se encuentre y realizan una limpieza profunda del área (aquí se esta evaluando a los auxiliares de producción y las técnicas de limpieza para el área) lo que dura dos horas, una vez hecho esto es importante dejar purgar el área aproximadamente media hora, antes de que comiencen a ingresar los farmacéutico y auxiliares farmacéuticos.

Una vez limpia el área, el material con el que se trabajara es ingresado previa sanitización, se ingresan entonces los frascos que contienen el medio de cultivo, las jeringas de distinta capacidad, gasas, agujas, contenedores, botes, bolsas EVA, sets, baxas y todo el material que es necesario para preparar las mezclas y que diariamente se utiliza.

Una vez ingresado el material y puesto todo en orden dentro del área los auxiliares de producción salen y comienzan a entrar los farmacéuticos y los auxiliares farmacéuticos siguiendo el rol previamente establecido. Es importante mencionar que el llenado se realiza

durante tres días seguidos y todo el personal entra los tres días en diferente orden por lo que los roles de trabajo para cada día son distintos.

Figura 41. Tabla de actividades para llenado de bolsa durante los tres días que dura el llenado.

1era parte	2da parte
Farmacéutico 1	Farmacéutico 2
Bomba 1 de 12 canales	Bomba 2 de 24 canales
1. Llenar 20 bolsas agregando 20 mililitros de medio de cultivo para las líneas 2,3,11 y 12. 15 mililitros para las líneas 1,4,5,6,9 5 mililitros para las líneas 7,8,10 Numerar en orden consecutivo de preparación.	1. Llenar 20 bolsas agregando 20 mililitros de medio de cultivo para las líneas P2,P6,S1,S7 y S12. 15 mililitros para las líneas P1,P8,P9,P10,S3,S4,S6. 5 mililitros para las líneas P11,S2,S5 Numerar en orden consecutivo de preparación.
2.Agregar a cada bolsa 1 mililitro del medio de cultivo de tres biales	2.Agregar a cada bolsa 1 mililitro del medio de cultivo de tres biales
Tomar dos muestras	Tomar dos muestras
Sellar la bolsa	Sellar la bolsa

El área de nutrición parenteral consta de dos cuartos de preparación con dos campanas cada uno, por lo que pueden estar siendo evaluados al mismo tiempo 8 personas, cabe señalar que el primer farmacéutico que entra deberá realizar el montado de la bomba baxa, este punto es crítico, ya que si esta persona contamina un set, las personas que entren a trabajar después de el también saldrán contaminadas.

Una vez que se ha montado la bomba, cada farmacéutico debe entrar al sistema de la Bomba Baxa, en el cual se han metido ordenes de producción que simularan las nutriciones por lo que debe llevar a cabo todos los pasos que diariamente se realizan al preparar las mezclas, exceptuando el pesado, de tal forma que se abre la orden, se toma la bolsa, se rotula y se comienza a servir, el número de bolsas que el farmacéutico deberá llenar depende de la producción que para ese momento se esté realizando, de tal forma que pueden ser desde 18 hasta 36 bolsas repartidas en los tres días, el volumen de cada bolsa es de 250 ml y además se agregan 5 mililitros de medio de cultivo que se encuentra en 3

frascos biales diferentes en total 15 mililitros que simulan aditivos como: heparina, zinc, selenio o insulina, utilizando jeringas pequeñas, una vez agregado el aditivo la bolsa debe ser sellada, una vez hecho esto se procede a llenar las otras bolsas, al llegar a la mitad de las bolsas que se prepararan por día, se servirá una bolsa de modo completamente manual, es decir se trabaja con frascos mas grandes de los cuales se extrae el medio de cultivo utilizando jeringas de 50 o de 20 mililitros hasta completar un volumen de 40 a 80 mililitros, de esta forma se están evaluando las técnicas de jeringueado aséptico de cada farmacéutico o auxiliar farmacéutico y que se emplean también en las otras dos áreas.

Una vez servida esta bolsa continua llenando las otras bolsas, utilizando el sistema automatizado, al terminar el farmacéutico de llenar sus bolsas sale del área y enseguida entrará el relevo de esa bomba, el siguiente farmacéutico realizará las mismas operaciones si ya nadie más va a entrar a esa bomba entonces el último farmacéutico la desmontará.

Durante los días que dura el llenado aséptico se realiza un muestreo microbiológico total, realizado por un farmacéutico o auxiliar farmacéutico previamente designado.

Una vez terminado el llenado aséptico de cada día, las bolsas son enviadas al departamento de microbiología para ser incubadas durante 7 días a una temperatura de 25 ° C y 7 días a una temperatura de 37 ° C.

Así mismo, en la empresa antes de realizar el llenado aséptico, el departamento de validación realiza una evaluación de todas y cada una de las áreas, revisado la cabina de flujo laminar horizontal mediante pruebas de integridad de los filtros HEPA y de la velocidad y uniformidad del aire, también se realiza un conteo de partículas presentes en el área para dar un informe final de calificación de las áreas. Si los resultados de esta evaluación son satisfactorios, se da luz verde para realizar el llenado aséptico, en caso de que no sea así, las observaciones hechas por validación deben ser atendidas, para que al realizar otra vez la evaluación las áreas estén en las condiciones óptimas para el trabajo que en ellas se realiza.

Una vez que se hace el llenado aséptico, los resultados son informados a todo el personal y en caso de que no hayan sido satisfactorios este debe ser repetido.

15. AGENTES SANITIZANTES

En la empresa se manejan dos tipos de sanitizantes, el alcohol isopropilico a una concentración al 70% y el cloruro de benzalconio, al cual se le considera un antiséptico y desinfectante de bajo nivel, se emplea a una concentración del 0.1%, estos agentes para su uso se van rotando, cada uno de ellos es utilizado durante un mes y al siguiente se cambia al otro, esto es para evitar que pierdan efectividad al crearse resistencia por parte de los microorganismos debido al uso constante de estos compuestos.

16. DOCUMENTACIÓN

El SISAFE 2.0 es un sistema muy completo, que proporciona información de todo el proceso, en el caso específico del Departamento de Manufactura, este cuenta con varios módulos como son el modulo de pacientes, el de médico que prescribe, inventarios y el de producción, la información o reportes que se pueden obtener a partir del sistema son los siguientes:

Módulo pacientes

- Reporte de solicitud de mezclas

Módulo Médico que prescribe

- Bolos por paciente de antibióticos
- Bolos por paciente de NPT
- Bolos por paciente de oncológicos
- Bolos por paciente por periodo
- Bolos por servicio
- Datos de medicamentos solicitados
- Medicamentos por diagnóstico de antibióticos
- Medicamentos por diagnóstico de NPT
- Medicamentos por diagnostico de oncológicos
- Prescripciones médicas de origen diferentes a NPT
- Prescripciones médicas de origen NPT

Módulo Inventarios

- Reporte de inventarios
- Reporte de movimientos de almacén
- Producción
- Bitácora de inspección y acondicionado
- Bitácora de producción
- Consumos por cliente

- Exposición del personal
- Orden de manufactura diferente a NPT
- Orden de manufactura de NPT
- Relación de cambios y cancelaciones
- Reportes de mezclas por marca de medicamento
- Trazabilidad
- Trazabilidad por área de preparación

De todos estos reportes los más utilizados son las bitácoras de inspección y acondicionado, que son las que se utilizan para llevar un control en cada área durante el acondicionado de las mezclas ya preparadas, de tal forma que las que ya se prepararon y se acondicionaron se registran en este documento y cuando ha sido completado un pedido son entregadas al Departamento de Distribución bitácora en mano.

En segundo lugar están las ordenes de manufactura de NPT y las ordenes de manufactura diferentes a NPT, estos documentos son muy importantes ya que contienen la información de la solicitud hecha por el médico, así como datos del médico y del paciente, en el caso de NPT contienen además información como el sobrellenado, velocidad de infusión, osmolaridad, pH y kilocalorías de la mezcla.

Como el SISAFE 2.0 esta conectado vía red a las bombas baja, cuando la mezcla ha sido preparada, la Bomba Baja genera un reporte el cual se imprime en la parte de atrás de la orden de tal forma que hay un farmacéutico que se encarga de imprimir ambas y revisar que lo que solicito el médico es decir la orden de manufactura coincida con lo que se sirvió en el área de preparación o sea el reporte de la bomba baja y antes de entregar las mezclas, este documento debe estar firmado por el farmacéutico que lo revisó y además debe ser reportado en la bitácora de producción.

Cuando por alguna razón se genera un producto no conforme, el reporte de trazabilidad y trazabilidad por área de preparación de una mezcla, da información de todo el proceso que siguió ese producto desde que fue solicitado hasta que se entregó, así como las personas involucradas en el proceso para poder identificar en que paso se generó el error así como a la persona responsable de este.

Al finalizar un día de producción se archivan todos los documentos en el caso de las bitácoras, ordenes de producción y faxes estos se archivan por área de preparación y por fecha, en el caso de las órdenes de producción estas se archivan por número de lote.

Cada vez que se realiza una desviación a proceso debe levantarse un informe, el cual debe señalar en que consiste la desviación, persona a la que se le esta levantando la desviación,

supervisor responsable, así como acciones para evitar que vuelva a ocurrir, estos informes deben conservarse y archivarlos también.

También al final del día se realiza un conteo para poder ver el movimiento del inventario y dar de baja las mermas que incluye a los productos no conformes también.



Figura 42. Controladores e Indicadores de Presión y Humedad dentro de un Área de Preparación en la Industria Farmacéutica. (www.icmicom.com/farmacia.jpg)

17. PROCEDIMIENTO DE VESTIDO PARA INGRESAR A ÁREAS ASÉPTICAS

El personal de nuevo ingreso es capacitado en la técnica correcta de vestido para entrar al área de preparación, así como del comportamiento adecuado durante el tiempo que se permanezca en esta, para la técnica de vestido es muy importante saber que cada área tiene un color específico de uniforme para trabajar en el caso del área de NPT el uniforme es de color azul rey, para antibióticos el uniforme es de color azul cielo y para oncológicos el uniforme es de color verde menta. Lo primero es aprender una técnica adecuada para lavarse las manos, y después de esto es aprender a vestirse teniendo cuidado de no tocar el uniforme por la parte de afuera que es la que va a estar expuesta en el área así como evitar que entre en contacto con alguna superficie.

Las buenas prácticas del personal son esenciales cuando se trata de evitar que ingresen contaminantes al área donde se prepararan las soluciones parenterales, el vestido es pues un ritual esencial para mantener la calidad en dichas áreas.

El personal inicia el proceso con el lavado de manos y antebrazos utilizando la técnica de tipo quirófano. Para comenzar debe retirar de sus manos relojes, pulseras o anillos.

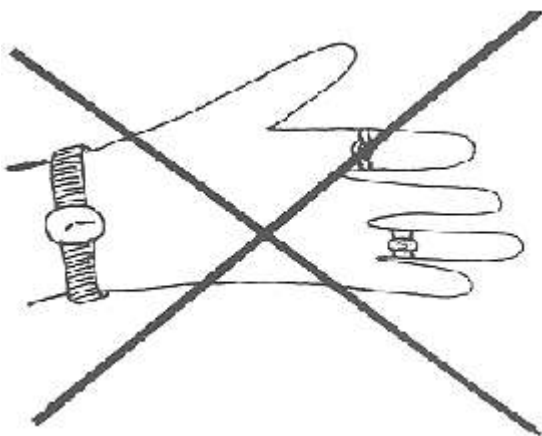


Figura 43. Objetos que el personal no debe portar durante la jornada laboral. (www.cepis.ops-oms.org/.../Flor12.gif).

17.1 Descripción de la técnica de lavado de manos

1. Mojar las manos con agua
2. Colocar jabón líquido del dispensador en la mano derecha.
3. Esparcir en esta mano el jabón utilizando la mano izquierda de arriba hacia abajo y de atrás para adelante

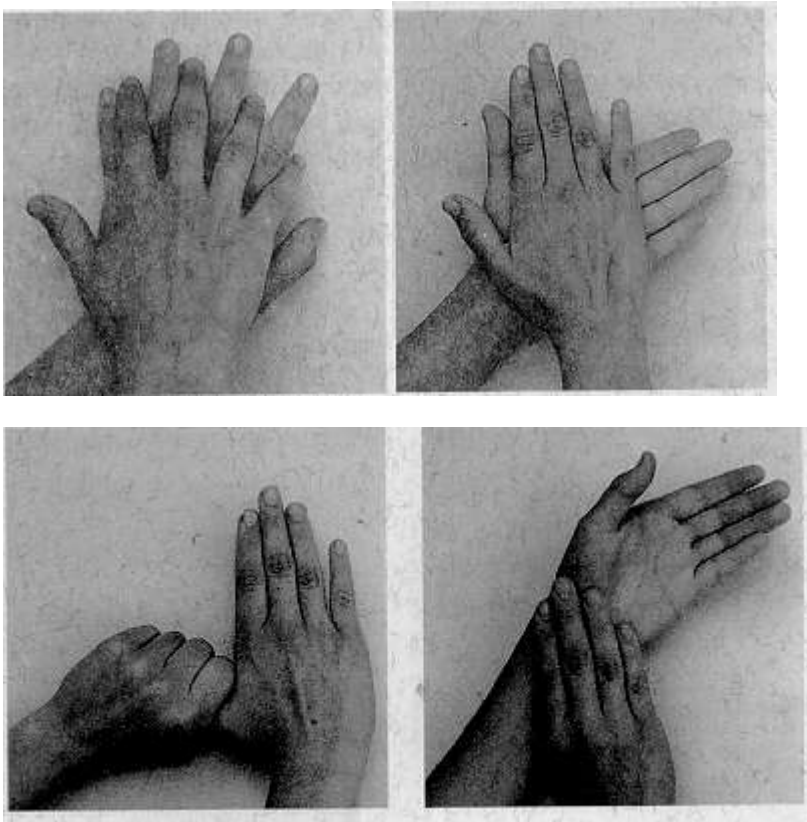


Figura 44. Forma correcta en la cual debe tallarse el dorso de la mano. (www.cepis.ops-oms.org/.../Flor12.gif).

4. Repetir la operación pero ahora en la mano izquierda
5. Utilizando un cepillo limpio, mojarlo y colocarle jabón líquido del dispensador usando solamente la mano izquierda y comenzar a tallar
6. Primero las uñas con movimientos en una sola dirección durante aproximadamente 1 minuto
7. Continuar con los nudillos
8. Cepillar entre los dedos empezando por el espacio entre el índice y el pulgar tallando en una sola dirección de arriba hacia abajo.
9. Continuar con el espacio entre el índice y el dedo medio siguiendo las mismas indicaciones que en el anterior
10. Luego tallar el espacio que existe entre los dedos medio y anular y finalizar con el espacio entre el anular y el meñique.
11. Enseguida tallar el dorso de la mano en una sola dirección de arriba hacia abajo

12. Tallar la palma de la mano
13. Enjuagar el cepillo
14. Colocarle un poco de jabón tallar el antebrazo con el cepillo en una sola dirección hasta el pliegue empezando por la cara interna de arriba hacia abajo y finalizar con la cara externa hasta el codo.
15. Repetir los mismos pasos pero ahora con la mano izquierda
16. Enjuagar pasando las manos por debajo de la llave para activar el sensor siguiendo una sola dirección que es de la mano hacia el codo manteniendo los dedos bien separados hasta eliminar todo el jabón.
17. Repetir la operación con la otra mano
18. Secar
19. Colocar la mano debajo de la salida de aire del secador para activar el sensor y pasar el brazo en una sola dirección empezando por la mano hasta llegar al codo y después pasar la cara interna empezando por la palma y terminando en el pliegue,
20. Repetir la operación hasta que se elimine toda la humedad del brazo.
21. Realizar los mismos pasos para el brazo izquierdo.



Figuras 45, 46 y 47 Cepillado de las uñas, palmas y antebrazos.



Fig. 48 Cepillado de los espacios interdigitales.



Fig. 49 Posición de las manos durante el lavado quirúrgico.

(Fotos CUIDAMOSWEB© 2003 [CUIDAMOSWEB]).



Figura 50. Técnica tipo quirófano para el lavado de manos. (<http://www.safeph.com.mx>).

22. Tomar un par de guantes estériles previamente sanitizados.
23. Abrir el empaque.
24. Tomar el guante correspondiente a la mano dominante y sostener con el pulgar y los dedos índice y medio el borde doblado del puño, tocando únicamente la cara interna del guante y levantar.
25. Colocar la mano dominante en posición de recibir el guante e introducir los dedos con cuidado.
26. Estirar el guante sobre la mano, tocando solo el borde interno del puño con la mano contraria, sin invertirlo.
27. Colocarse el segundo guante deslizando los dedos de la mano enguantada por la cara externa del puño doblado y colocar la otra mano en posición de recibir el guante e introducir los dedos con cuidado.
28. Extender el puño doblado por la por la cara externa hacia atrás con la mano enguantada.

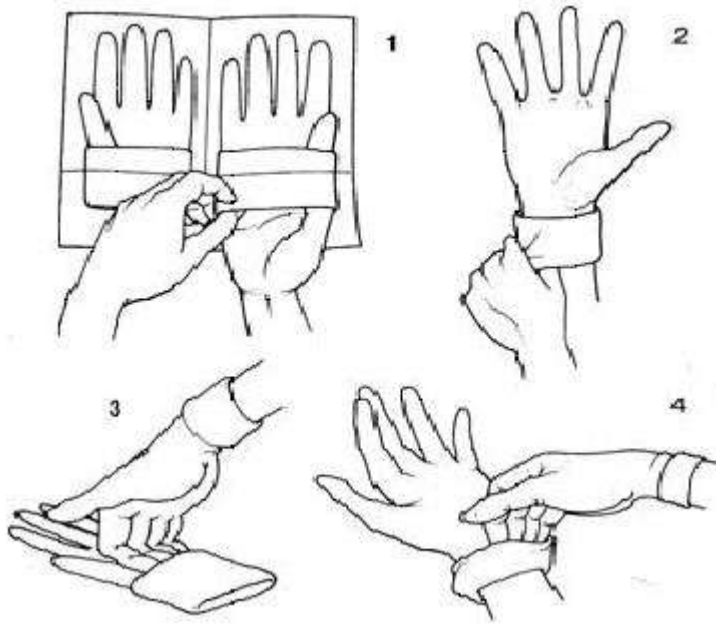


Figura 51. Técnica correcta para la colocación correcta de los guantes de látex.
 (es.geocities.com/.../Procedimientos/LavManos.JPG)

29.- Entrar al vestidor.

El vestidor esta dividido por áreas para cada actividad del procedimiento de vestido, como se mencionó en descripción de cuartos limpios.

17.2 Descripción de la técnica de vestido

1. Retirar los guantes que se colocaron al lavarse las manos
2. Colocar gel antiséptico siguiendo una técnica parecida a la de lavado de manos
3. Colocar otro par de guantes
4. Tomar uno de los uniformes que se encuentran en el rack y que están estériles
5. Sacar de la bolsa de papel donde fueron esterilizados
6. Realizar otro cambio de guantes
7. Abrir el cierre de la bolsa del uniforme

8. Sacar el cubre bocas tomándolo por las cintillas
9. Colocar sobre la boca teniendo cuidado de cubrir la nariz y la barbilla
10. Amarrar las cintillas superiores teniendo cuidado de no tocar la cofia y de que el amarre quede justo en la parte superior del cráneo para que sujete con firmeza el cubre bocas el amarre de las cintillas inferiores debe quedar en la base de la nuca
11. Aspersar los guantes con el sanitizante en turno

El uniforme para ingresar al área es de poliéster con hilo antiestático de fibra de carbono, material ex profeso para no generar partículas dentro de los cuartos limpios

12. Sacar la escafandra teniendo cuidado de tomarla por la parte que esta doblada y sacudir ligeramente para que se desdoble.
13. Introducir la cabeza con cuidado y de modo que el espacio que queda para los ojos se coloque adecuadamente, en caso de necesitar un acomodo se puede hacer uso de las cintillas de la escafandra.
14. Una vez colocada, amarrar las cintillas
15. Aspersar nuevamente los guantes
16. Sacar ahora el overol que esta doblado de tal forma que lo que quedara en contacto con el ambiente del área externa esta hacia adentro tomar por la parte de la cintura y sacudir ligeramente para desdoblar.
17. Meter un pie teniendo cuidado de no arrastrar el uniforme y de no de tocar ninguna de las partes que estarán expuestas en el área aséptica una vez que ha pasado el pie jalar hacia arriba para acomodar y poder meter el otro pie.
18. Acomodar el uniforme para poder subirlo a la altura de la cintura y empezar a meter los brazos, primero uno y después el otro.
19. Colocarse en una posición donde las rodillas estén ligeramente flexionadas a si como los brazos con los codos hacia arriba separados del cuerpo (posición de gallina que pone huevos) para poder impulsar con los brazos el uniforme hasta los hombros teniendo cuidado de que la escafandra quede por dentro bien colocada
20. Subir el cierre del uniforme en un solo movimiento hasta arriba.
21. Aspersar nuevamente los guantes
22. Sacar uno de los zapatones

23. En el aire colocar de tal forma que cubra el zapato una vez hecho esto y que no hay ninguna parte del zapato expuesta se puede recargar el pie sobre la banca para terminar de colocar el zapatón y realizar los amarres para sujetarlo con firmeza.
24. Pasar el pie al otro lado de la banca mientras el otro pie queda todavía del lado del vestidor
25. Volver a aspersar los guantes
26. Colocar el otro zapatón siguiendo los mismos pasos
27. Una vez terminado de colocar los zapatones, ya se esta en la zona C del vestidor
28. Aspersar nuevamente los guantes
29. Colocar los goggles, estos brindan protección simultánea a la mezcla y al farmacéutico.
30. Volver a aspersar los guantes con el agente microbicida en turno
31. Colocar un segundo par de guantes

Ahora se está totalmente listo para pasar al área de preparación.



Figura 52. Técnica correcta de vestido para ingresar a áreas asépticas. (<http://www.safeph.com.mx>).

Es importante recordar que las puertas deben ser abiertas utilizando siempre el codo para bajar la manija de la puerta y empujar.



Figura 53. Farmacéutico completamente vestido y listo para ingresar al área de preparación.

18. DISCUSION

En el país existe una oferta educativa de varias carreras relacionadas con la química, debido a que profesionalmente son considerados equivalentes se ha desvirtuado el ejercicio profesional de muchos profesionistas, por lo que en muchas ocasiones realizan actividades que no dominan a la perfección debido al perfil de su formación académica. En la empresa la plantilla de trabajo está formada por Químicos, Químicos Industriales, Químicos Bacteriólogos Parasitólogos y Químicos Farmacéuticos Biólogos muchos egresados de la FES Cuautitlán y también técnicos laboratoristas.

De acuerdo a la organización de la empresa los farmacéuticos y los auxiliares farmacéuticos son los encargados de preparar las mezclas intravenosas, pero el perfil de actividades a realizar es diferente ya que los auxiliares farmacéuticos, (puesto que por lo regular lo ocupan técnicos laboratoristas o personal de recién ingreso) no pueden generar las solicitudes.

Es muy importante destacar que desde que se ingresa a la empresa se está bajo una capacitación constante, sin embargo hay que resaltar también que el perfil que tienen varios de los profesionistas que ahí se encuentran laborando, no es compatible con el tipo de actividad a la que se dedica la empresa, por ejemplo en el caso de los Ingenieros Químicos los cuales son especialistas en procesos fisicoquímicos, aun cuando son químicos también, el enfoque de su preparación es diferente ya que no está relacionado directamente con brindar un servicio que mejore la salud de un paciente sino es mas a nivel industrial mejorando procesos de manufactura, es el mismo caso de los Químicos y los Químicos Industriales donde el perfil de estos egresados les permite conocer compuestos y mediante la fisicoquímica básica se especializan en análisis químico, extracción, síntesis y caracterización de nuevos compuestos pero nuevamente su enfoque principal no es la salud, en el caso de los Químicos Bacteriólogos Parasitólogos estamos hablando de un profesionista capaz de participar en la organización y operación de laboratorios de diagnóstico con conocimientos teóricos y prácticos de Química Inorgánica y Orgánica, Biología, Física y Matemáticas, pero que no posee el enfoque farmacológico que es esencial en la preparación de mezclas intravenosas.

En el caso del Químico Farmacéutico Industrial su perfil lo hace un profesionista capacitado en el desarrollo e implementación de la tecnología necesaria para la preparación e identificación de fármacos de origen natural o sintético y manejo de buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica posee pues una formación que le permite tener un conocimiento químico y farmacéutico pero nuevamente enfocado a la industria.

El Químico en Alimentos es un profesional que colabora en la atención de las necesidades alimentarias del país a nivel de producción primaria de alimentos o junto con los Ingenieros en Alimentos los cuales están dedicados a actividades relacionadas directa e indirectamente con la industria alimentaria, por lo que aun cuando igualmente poseen conocimientos químicos no poseen formación farmacéutica ni farmacológica que pudiera apoyar su desempeño en una central de mezclas.

En el caso de las enfermeras estas profesionistas tienen como campo principal de trabajo la asistencia y atención directa al individuo, a su familia o la comunidad a través del fomento de la salud, prevención y tratamiento de enfermedades, su perfil es completamente enfocado a la salud pero no poseen la preparación química y farmacológica, que pueda apoyarlas en la preparación de mezclas intravenosas. En el caso del Químico Farmacéutico Biólogo este es un profesional que durante el tiempo que dura su preparación recibe una formación química que le permite conocer los compuestos, sus características, participando en el desarrollo de fármacos y medicamentos, obtención de principios activos a partir de fuentes naturales, evaluación, eficacia y seguridad de los medicamentos conociendo las posibles interacciones o incompatibilidades químicas in vitro, pero además tiene una formación bioquímica por lo que también conoce los efectos de estas interacciones en un sistema in vivo, estando además en posibilidad de realizar acciones para evitar la presencia de estas y siendo capaz de aplicar acciones correctivas en caso de presentarse alguna y dado que el área a la que se enfocan los egresados de la carrera es la salud ya sea a través del desarrollo de medicamentos, a través de la prestación de servicios en el laboratorio de diagnóstico clínico o en el área de mezclas intravenosas en todas ellas prestando un servicio que va a ayudar a la recuperación y/o mantenimiento de la salud en un ser humano.

Las actividades que se realizan en una Central de Mezclas a simple vista podrían parecer muy sencillas y que cualquier persona con un poco de capacitación y experiencia podría realizarlas sin ningún problema, sin embargo es necesario recordar en primer lugar que el producto final de todo el trabajo realizado aquí será para un paciente cuyo estado de salud es muy delicado y en segundo lugar que este será administrado por vía intravenosa de tal forma que no habrá ninguna barrera de protección que impida si ese producto está mal preparado o contaminado que la salud del paciente se agrave, por lo tanto la labor del farmacéutico como parte del equipo que va a atender al paciente en tratamiento con nutrición parenteral debe contribuir no solamente a optimizar el resultado clínico de este tratamiento farmacoterapéutico, sino que debe cuidar todos y cada uno de los pasos que se siguen en el proceso de preparación de cada mezcla desde el momento que se recibe la solicitud en la central, los aspectos químicos de esta y sus posibles efectos en el organismo una vez que esta sea administrada al paciente, garantizando la seguridad y la efectividad del proceso y al mismo tiempo estableciendo mecanismos adecuados para controlarlo.

Como podemos ver de todos los perfiles que se mencionan arriba hay algunos cuyo enfoque principal es el industrial, otros, cuyo enfoque aunque clínico es más diagnóstico, en el caso de las enfermeras su perfil aunque está involucrado de forma muy directa con la atención al paciente y maneja medicamentos, carece de la preparación química y farmacológica para poder en algún momento dado conocer los factores que se deben tomar en cuenta al realizar una mezcla tan compleja químicamente como lo es la nutrición parenteral aun cuando en un principio ellas hayan sido las primeras responsables de preparar mezclas por su contacto directo con el médico y con el paciente al mismo tiempo, ya que ellas son las principales responsables del cuidado y administración de medicamentos, sin embargo el Químico Farmacéutico Biólogo dado su perfil puede involucrarse en el área industrial, al

mismo tiempo que en el área de atención a los pacientes ya que posee los conocimientos químicos y bioquímicos y conoce de la responsabilidad que tiene para con este.

Con esto no se quiere decir que el debe ser el único, ya que por tratarse de un proceso enfocado a la atención de pacientes en estado crítico, para garantizar la evaluación constante del estado nutricional, el equipo de atención debe estar conformado de por lo menos un profesional con entrenamiento específico para esta actividad a saber: un médico, un farmacéutico, un nutriólogo y una enfermera, cada uno realizando actividades distintas que se complementan y que tienen un objetivo común, el pronto restablecimiento de un paciente.

Para apoyar más el desempeño del QFB en este campo de trabajo, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México se ofrece como paquete terminal el de Farmacia Hospitalaria donde se prepara al alumno durante los dos últimos semestres de su carrera a través de conocimientos teóricos y prácticas de laboratorio y de campo al enfrentarlo a situaciones reales que le permiten aplicar los conocimientos que esta adquiriendo en este campo de trabajo que sobre todo en México es de reciente creación.

En el país actualmente son pocos los establecimientos hospitalarios que poseen centrales de mezclas que cumplen con los estándares de calidad requeridos. Asimismo, dado que el factor crítico del proceso está en la nula contaminación y adecuación nutritiva y metabólica del producto final, el desarrollo de un servicio especializado de preparación de mezclas intravenosas para la administración de dosis unitarias, las cuales estén elaboradas en un ambiente controlado que garantice la estabilidad y compatibilidad de sus productos a menores costos es primordial de aquí la importancia de las empresas privadas que ofrecen estos servicios, ya que además de garantizar la calidad ofrecen la disminución de costos por mermas.

Dado que por su composición la Nutrición Parenteral es una mezcla de gran complejidad exige un compromiso y la capacitación de un equipo multi-profesional para garantizar su eficacia y la seguridad de los pacientes.

Es importante mencionar que aun cuando en la central de mezclas el principal enfoque está en la preparación de nutriciones parenterales, no hay que olvidar que se preparan también otro tipo de mezclas que igualmente requieren un conocimiento, capacitación y compromiso por parte de los que laboran en la central en pro de la salud del paciente y también del propio personal ya que se manejan medicamentos cuya exposición prolongada sin seguir procedimientos adecuados puede dar como resultado además de la contaminación de la mezcla daños a la salud de los farmacéuticos que las preparan.

Hoy en día en la central de mezclas se están incorporando nuevas metodologías y se está aprovechando el avance tecnológico para hacer más eficiente el proceso cada vez y disminuir los tiempos y la posibilidad de errores o bien se están diseñando procedimientos

que funcionan como candados al identificar los errores rápidamente y evitar que una mezcla mal preparada salga y pueda ser administrada al paciente.

Por todo lo anterior es de gran importancia que sea un profesional con la formación académica del QFB el que realice y este a cargo de todas las actividades que en la central de mezclas se realizan diariamente, ya que aun cuando existen en el país varias otras carreras cuyo objetivo es la salud, la preparación que reciben durante el tiempo que dura la carrera no les permite por el perfil que tienen, brindar un servicio adecuado al estar trabajando directamente con la preparación de mezclas intravenosas.

19. RECOMENDACIONES

Para llevar a cabo un trabajo de calidad es importante mencionar algunas recomendaciones que hay que seguir para mejorar el servicio en la central de mezclas:

Recordar que el paciente es lo más importante.

La comunicación durante todas las fases del proceso y entre todos los departamentos que participan en el proceso es fundamental para ofrecer un servicio de calidad.

Durante el proceso de recepción de la solicitud si se tiene duda en lo que está pidiendo el médico confirmar los datos tanto del paciente como de la composición de la mezcla es muy importante ya sea que esta haya sido hecha a través del fax ó a través del SISAFE 2.0, aun cuando esta es una actividad realizada por el Departamento de Atención a Clientes el personal a cargo debe ser un personal con conocimientos en medicamentos, compuestos químicos, interacciones e incompatibilidades químicas y el profesional que mejor cubre ese perfil es el químico farmacéutico biólogo.

Una vez autorizada la solicitud, la generación de esta requiere igualmente de personal capacitado y con una preparación sólida y de alta calidad, por lo que la impartición de cursos de actualización para el personal que labora en la central de mezclas debe ser primordial así como la realización de evaluaciones periódicas para observar el progreso, en caso de no aprobar las evaluaciones tanto teóricas como practicas se debe considerar si el personal realmente está capacitado para prestar el servicio.

Durante la preparación de las mezclas si no se cuenta con equipo automatizado que este agitando la mezcla al mismo tiempo que esta se esta sirviendo, el farmacéutico debe entonces estar agitando la mezcla cada vez que se sirve un aditamento a la nutrición ya que esto evita que interaccionen los componentes y vaya a dar lugar a la formación de precipitados.

Durante el acondicionado de las mezclas este debe hacerse de uno por uno y nunca de varias al mismo tiempo ya que aumenta la posibilidad de error, es decir identificar de manera incorrecta una nutrición, lo que traería graves consecuencias para el paciente y para la confiabilidad del proceso que se realiza en la central de mezclas.

Por lo anterior la validación continua del proceso juega un papel muy importante para asegurar que lo que se está haciendo está bien hecho.

Aun cuando no existe todavía una norma que regule el trabajo que se realiza en la Central de Mezclas, sobre todo se siguen los lineamientos que marca la NOM059 junto con normas que rigen a otros países para la creación de los procedimientos y poder asegurar la calidad del producto, aquí cabe mencionar que varios profesionales en conjunto esta trabajando en la creación de una norma nacional que regule este tipo de establecimientos y que actualmente se encuentra en proyecto de norma.

20. CONCLUSIONES

Dada la formación con la que cuenta el Químico Farmacéutico Biólogo lo hace el profesional más apto para el trabajo que se realiza en la Central de Mezclas.

Los constantes desafíos a los que nos enfrenta la población asistida con una terapia tan controlada como la nutrición parenteral, nos exige como profesionales de la salud una preparación sólida, la realización de un trabajo ético y de calidad para asegurar el bienestar del paciente.

Optimizar los recursos con los que se cuenta en la central enfrentando nuevas estrategias de trabajo en el ámbito hospitalario, afianzará el rol del farmacéutico en el espacio asistencial.

La capacitación constante del personal debe ser una prioridad en todos los lugares en los que se trabaja brindando este tipo de servicio.

21. ANEXO

ÁREAS PARA LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS Y COSMÉTICOS

Se ha fijado que los establecimientos que se dedican a la preparación de soluciones que serán administradas por vía parenteral a los pacientes, bajo indicación médica, deben cumplir con requisitos mínimos exigidos por las normas oficiales que rigen en cada país, en el caso de México la norma es la NOM 059 que se refiere a las buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

De manera general uno de los factores a considerar durante la elaboración de un producto (medicamento, cosmético o alimento) es la contaminación proveniente del ambiente donde se está preparando, esta contaminación se debe a las partículas presentes en el aire, las cuales pueden provenir del suministro del mismo, del personal y las desprendidas por los equipos y demás superficies del área de trabajo.

El aire que respiramos es una mezcla de gases, en la que además se encuentran suspendidas partículas solidas y liquidas de diferente tamaño, el cual puede ir desde las mas pequeñas cuyo diámetro puede ser menor o igual a 2.5 micras hasta las que miden 10 micras, la cantidad y el tipo de partículas varia dependiendo del lugar, del clima y de la época del año, estas partículas pueden clasificarse de la siguiente manera:

Partículas inertes o no viables: Dentro de este grupo podemos encontrar partículas inorgánicas sólidas o líquidas de sulfatos, amonio, nitratos, metales.

Partículas viables: Estas son partículas en las que se encuentran presentes uno o más microorganismos capaces de reproducirse. Los microorganismos no se encuentran flotando libremente en el aire sino que son transportados de un sitio a otro unidos a las partículas de polvo, escamas de piel, gotas de saliva, etc.

La presencia de partículas inertes y/o viables en el aire donde se está elaborando un producto puede provocar la contaminación del mismo.

Al elaborar un producto estéril, se requiere que éste se encuentre libre de microorganismos viables, pirógenos y partículas; si se elabora un producto oral se requiere la ausencia de patógenos y bajo número de microorganismos viables. En ambos casos se necesitan áreas limpias, pero los requerimientos son distintos, ya que para la preparación de productos estériles estos son más estrictos.

Para lograr tener un control sobre la calidad del aire se emplean filtros especiales, estos filtros se conocen como filtros HEPA y dependiendo de la cantidad de filtros HEPA y de su colocación en el área, se puede lograr la eliminación de las partículas, esto a través de dos mecanismos:

El primero es la dilución de los contaminantes presentes por la entrada de aire filtrado, el cual se mezcla con el aire que se encuentra en el área, diluyéndose así las partículas, ya que parte de ellas son eliminadas al salir por el retorno del aire.

Este flujo de aire se denomina NO UNIDIRECCIONAL (turbulento) y se logra cuando sólo una porción de la superficie de entrada del aire tiene filtros HEPA.

El segundo mecanismo es a través del barrido de los contaminantes por entrada de una masa de aire filtrado que se mueve dentro del área de manera uniforme, en una dirección y en líneas paralelas, sin turbulencias, este flujo de aire se denomina UNIDIRECCIONAL (laminar) y se logra cuando la mayor parte de la superficie de entrada del aire tiene filtros HEPA.

Dependiendo de la ubicación de los filtros HEPA se pueden tener áreas con diferente flujo de aire

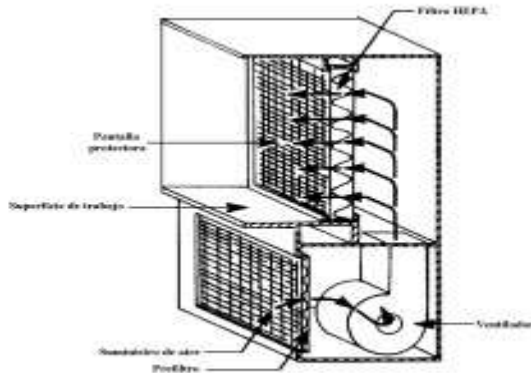
Áreas con flujo unidireccional horizontal, donde el aire se desplaza a lo largo de líneas horizontales.

Áreas con flujo unidireccional vertical, donde el aire entra por el techo y sale por los retornos presentes en la parte inferior del área.

Las áreas con flujo unidireccional vertical pueden ser cuartos completos, lo cual es común en los laboratorios, pero también pueden obtenerse con dispositivos de menor tamaño y móviles que mantienen las mismas características. Los primeros dispositivos desarrollados fueron las CAMPANAS DE FLUJO LAMINAR (nombre que se deriva del que anteriormente se le daba al flujo unidireccional). Pueden ser descritas como una caja con una abertura frontal para introducir las manos del personal y los materiales y cuyo aire es filtrado a través de filtros HEPA.

Dependiendo de la localización del filtro HEPA podemos tener dos tipos:

Campanas de flujo laminar horizontal, en las cuales el filtro HEPA está colocado en la parte posterior de la misma y el flujo de aire sale hacia el personal.

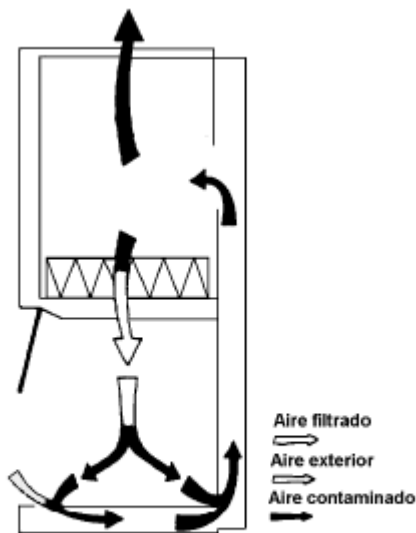


Campana de flujo laminar horizontal

54. Campana de flujo laminar horizontal.

Este tipo de equipo no puede utilizarse para trabajar con productos peligrosos, por ejemplo ciertos antibióticos y quimioterapéuticos, ya que durante la manipulación se pueden generar aerosoles que el flujo de aire llevará hasta el operador

Campanas de flujo laminar vertical en las cuales el filtro está colocado en la parte superior de la campana. El flujo de aire se desplaza hacia la parte inferior de la misma donde hay rejillas que permiten su salida.



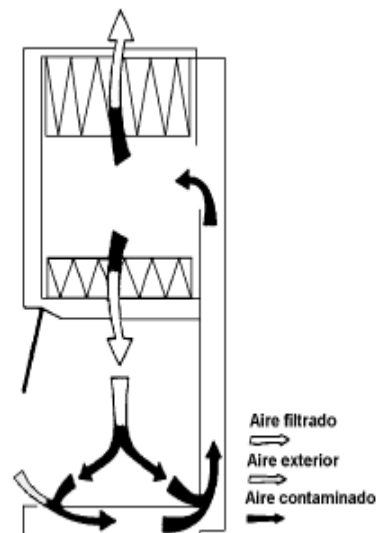
Campana de flujo laminar vertical

55. Campana de flujo laminar vertical.

Con estos dispositivos se protege el producto, pero no hay protección para el personal ni el medio ambiente.

Cuando se trabaja con materiales peligrosos, por ejemplo microorganismos patógenos, sustancias con propiedades alergénicas o irritantes, no se pueden utilizar estos dispositivos porque no protegen el personal y contaminan el medio ambiente, en estos casos se utilizan GABINETES DE SEGURIDAD BIOLÓGICA donde se logra protección para el producto, el personal y el medio ambiente. Básicamente estos gabinetes son similares a las campanas de flujo laminar vertical, pero se diferencian en que tienen colocado en la salida de aire de los mismos filtros HEPA para filtrar el aire que sale al medio ambiente.

En algunos casos, cuando se manipulan sustancias químicas, se colocan además otros dispositivos para retenerlas.



Gabinete de seguridad biológica

56. Gabinete de seguridad biológica.

Las campanas de flujo laminar y los gabinetes de seguridad biológica deben ser colocados en ambientes controlados, sin corrientes de aire (Por ejemplo, las producidas al abrir puertas, caminar rápidamente frente a la campana) que puedan perturbar el flujo unidireccional.

Deben ser áreas de acceso restringido.

Las áreas limpias deben ser diseñadas y construidas de manera de disminuir al mínimo la cantidad de partículas desprendidas, para ello se deben utilizar materiales adecuados.

Debe haber la menor cantidad de muebles, repisas, etc. y no deben de haber sitios de difícil acceso, que permitan la acumulación de polvo.

Las superficies de los techos, paredes, pisos, luces, estantes, mesones, gabinetes, etc. deben ser lisas, libres de grietas o hendiduras, no deben liberar partículas y ser resistentes a los procesos de limpieza y desinfección.

Las uniones de las paredes con el techo y el piso deben ser redondeadas para facilitar su limpieza e impedir la acumulación de polvo.

Las lámparas no deben sobresalir de los paneles y estar selladas al soporte. Los pisos deben ser de materiales resistentes y sin hendiduras.

22. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Restrepo Patiño J.F. Metabolismo, Nutrición y Shock. Panamericana. 4ta ed. Bogotá Colombia. 2006. pp.381-386.
- 2.-Restrepo G. Javier. Impacto Nutritivo de la Interacción Fármaco Nutriente. Revista Nuevos Tiempos de la Cooperativa de Hospitales de Antioquia-Cohan. Vol., 6 N° 2: 93-115, Medellín 1998
- 3.-Martinez J. (1995). Estabilidad y Preparación de Mezclas Totales para Nutrición Parenteral. Farmacia Hospitalaria; Vol 19 No. 4 pp 229-232.
- 4.-Diaz Fernández M^a Cristina (2006) Nutrición Parenteral. Enfermería , Cuidados Intensivos y Cuidados Críticos, Endocrinología y Nutrición Revista electrónica de portales médicos.
- 5.-Litter Manuel Compendio de Farmacología. El Ateneo. 4ta ed. Argentina 1992 pp. 837-876
- 6.-Rang H.P. et, al Farmacología 5ta ed. Elsevier. 2003 Madrid España pp. 693-709.
- 7.-Velazquez P. Lorenzo. Farmacología Básica y Clínica. Panamericana 17 ed. España 2004. pp 776, 777, 782-785.
- 8.-Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. II. 10a ed. Edit. Mc. Graw Hill México D.F.
- 9.-Smith JL, Canham JE, Kirkland WD and Wells. (1988) Effect of Intralipid, amino acids, container, temperature, and duration of storage on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Vol.12, No. 5 pp.478-483.
- 10.-Thomas Mark, Sanborn Michael and Couldry Rick. (2005) I.V. admixture contamination rates: Traditional practice site versus a class 1000 cleanroom. American Journal of Health-System Pharmacy. Vol. 62. No 22. pp 2386-2392.
- 11.-Driscoll DF. (2003) Compounding TPN admixtures: then and now. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Vol. 27, No. 6 pp 433-438.
- 12.-Treadway K. Angela, Craddock Deeatra and Leff Richard. (2007) Practices of pharmacies that compound extemporaneous formulations. American Journal of Health-System Pharmacy. Vol. 64, No 13. pp 1403-1409.
- 13.-Driscoll F. David, Silvestri P. Anthony, Bistran R. Bruce, et Mikrut Bernard. (2007) Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging. American Journal of Health-System Pharmacy. Vol. 64, Issue 4, pp 396-403.

- 14.-Bullock L, Fitzgerald JF et Walter W. (1992) Emulsion stability in total nutrient admixtures containing a pediatric amino acid formulation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 16, No. 1, pp 64-68.
- 15.-Mansi J. Parikh, Greg Dumas, Anthony Silvestri, Bruce R. Bistran and David F. Driscoll (2005) Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Vol. 62, Issue 11, pp 1177-1183.
- 16.-David F. Driscoll, PhD, Pei-Ra Ling, MD and Bruce R. Bistran, MD, PhD (2007) Physical Stability of 20% Lipid Injectable Emulsions *via* Simulated Syringe Infusion: Effects of Glass vs Plastic Product Packaging. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 31, No. 2, pp 148-153.
- 17.-JW Levchuk, RJ Nolly, and N Lander. (1988) Method for testing the sterility of total nutrient admixtures. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 45, Issue 6, pp 1311-1321.
- 18.-Perkinson J.C., et al. (1996) Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 20, No. 1, pp 81-87.
- 19.-DM Ryan, CE Daniels, and SM Somani.(1986) Personnel costs and preparation time in a centralized intravenous admixture program. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 43, Issue 5, pp 1222-1225.
- 20.-Zdenek Rušavý, Vladimír Sramek, Renata Sucha, Silvie Lacigova, and Ondřej Topolčan. (2004) Effects of Carrier Solution on Insulin Bioavailability. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 28, No. 6, pp 439-441.
- 21.-Lindsay R. Lester, Catherine M. Crill and Emily B. Hak (2006). Should adding albumin to parenteral nutrient solutions be considered an unsafe practice? *American Journal of Health-System Pharmacy*, Vol. 63, Issue 17, pp 1656-1661.
- 22.-Maria Skouroliaou, et al. (2008) Physicochemical Stability of Parenteral Nutrition Supplied as All-in-One for Neonates. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 32, No. 2, pp 201-209.
- 23.-AM Seidel, TW Woller, S Somani, and PW Abramowitz. (1991) Effect of computer software on time required to prepare parenteral nutrient solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 48, Issue 2, pp 270-275.
- 24.-BC O'Neal, PJ Schneider, CA Pedersen, and JM Mirtallo. (2002) Compliance with safe practices for preparing parenteral nutrition formulations. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Vol 59, Issue 3, pp 264-269.
- 25.-LD Diehl, ED Goo, L Sumiye, and R Ferrell. (1992) Reducing waste of intravenous solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Vol 49, Issue 1, pp 106-108.

- 26.-Carroll Reider (1994) Home parenteral nutrition therapy. Home Health Care Management & Practice, Vol. 7, No. 1, pp 22-34.
- 27.-SJ Dudrick. (2003) Early developments and clinical applications of total parenteral nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Vol. 27, No. 4, pp 291-299.
- 28.- Jay Mirtallo, Todd Canada, Deborah Johnson, Vanessa Kumpf, Craig Petersen, Gordon Sacks, David Seres, and Peggi Guenter. (2004) Safe Practices for Parenteral. Nutrition. J Parenter Enteral Nutr, Nov; No 28, S39 - S70.
- 29.-John A. Kerner and Robert L. Poole. (2006) The Use of IV Fat in Neonates. Nutrition in Clinical Practice, Vol. 21, No. 4, 374-380.
- 30.-David W. Newton and David F. Driscoll. (2008) Calcium and phosphate compatibility: Revisited again. American Journal of Health System Pharm., January. No 65, pp 73 - 80.
- 31.-Debra S. Kovacevich, Annie Frederick, Darlene Kelly, Reid Nishikawa and Lorraine Young. (2005). Standards for Specialized Nutrition Support: Home Care Patients. Nutr Clin Pract, Oct; No 20, pp 579 - 590.
- 32.-Jackie Wessel, Jane Balint, Catherine Crill and Kimberly Klotz. (2005) Standards for Specialized Nutrition Support: Hospitalized Pediatric Patients. Nutr Clin Pract, Feb; No 20, pp 103 - 116.
- 33.-Jay M Mirtallo. (2007) The annals: 40-year evolution Advancement of Nutrition Support in Clinical Pharmacy. Ann. Pharmacother. May; No 41, pp 869 - 872.
- 34.-Alyce F.Newton and Mark H. DeLegge. (2007) Home Initiation of Parenteral Nutrition. Home Initiation of Parenteral Nutrition
- 35.-Gordon S. Sacks. (2004). Enhancing the Response to Parenteral Nutrition in Critical Care. Nutrition in Clinical Practice, Vol. 19, No. 3, 226-234.
- 36.-IF Btaiche and N Khalidi (2004). Metabolic complications of parenteral nutrition in adults. American Journal of Health-System Pharmacy, Vol 61, Issue 18, 1938-1949
- 37.-PD Reiter. (2002) Sterility of intravenous fat emulsion in plastic syringes. Am. J. Health Syst. Pharm. Oct; No 59; pp 1857 - 1859.
- 38.-Jay M. Mirtallo. (2003) Advocacy (Public Policy) and Nutrition Support. Nutr Clin Pract, Apr; No 18; pp 173 - 175.
- 39.-YM Dupertuis, A Morch, M Fathi, C Sierro, L Genton, UG Kyle and C Pichard.(2002). Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Vol. 26, No. 5, pp 310-316.

- 40.-RP Ebiasah, PJ Schneider, CA Pedersen and JM Mirtallo. (2002) Evaluation of board certification in nutrition support pharmacy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol. 26, No. 4, pp 239-247.
- 41.-Denise Baird Schwartz, Jay M. Mirtallo and Laura E. Matarese. (2008) Practice Audit of Nutrition Support Certification. *Nutrition in Clinical Practice*, Vol. 23, No. 3, pp 329-340.
- 42.-Philip J. Schneider. (2006) Nutrition Support Teams: An Evidence-Based Practice. *Nutrition in Clinical Practice*, Vol. 21, No. 1, pp 62-67.
- 43.-M. F. Winkler. (2005) Improving Safety and Reducing Harm Associated With Specialized Nutrition Support. *Nutr Clin Pract*, December 1; 20(6): 595 - 596.
- 44.-Hernández A, Borrego JM, Gómez S, Gutiérrez E, Lage E, Hinojosa R, et al. (2005) Myocardial preservation using celsior: clinical results in high risk cardiac transplantation. *Transplant Proc.*; 37: pp 1543-1545.
- 45.-USP 24, 1999, The Pharmacopeia of the United States of America, Capítulo 1116, Capítulo 1208, 24 Revision, Mack Publishing Co.
- 46.- M. T. Miana Mena, S. Fontanals Martínez, Y. López Púa1, E. López Suñé, C. Codina Jané, J. Ribas Sala. (2007) Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral. *Farmacia Hospitalaria*. Vol. 31. N.º 6, pp. 370-374,
- 47.-J. M. Llop Talaverón, et al. (2006) Automatización de la elaboración de nutrición parenteral: adecuación a la legislación actual. *Nutrición Hospitalaria*, Vol 21 No 2 pp184-188
- 48.-Quirino Barrera, Del Muro Delgado, Noguez Méndez, y Macin Cabrera. (2000) La formación farmacéutica mediante el modelo de enseñanza-aprendizaje por objetos de transformación (problem-based learning). *Ars pharmaceutica*, Vol 41 No 3; pp 279-286
- 49.-Hernandez Barba Cecilia, Posada Galarza Ma. Eugenia et, al. 1997 Manual de Prácticas de Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral. Universidad Nacional Autónoma de México. Prácticas 4, 5 y 6.
- 50.-Ochoa Carrillo Francisco Javier. (2007) Centros de Mezclas Intravenosas, una adelanto más en la atención hospitalaria. *Cir Ciruj*, Vol. 75. pp 325-326.
- 51.-Dan L. Waitzberg and Antonio Carlos L. Campos. (2004) Nutrition Support in Brazil: Past, Present, and Future Perspectives. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. Vol. 28, No. 3 pp 184-191
- 52.-Jay Mirtallo, Todd Canada, Deborah Johnson, et al. (2004) Safe Practices for Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. Vol. 28, No. 6 pp. S39-S68.
- 53.-Katja Taxis, Nick Barbe. (2003). Ethnographic study of incidence and severity of Intravenous drug errors. *BMJ* Vol. 326 No 29 pp. 1-4. bmj.com

- 54.-J. M. Llop Talaverón, et al. (2006) Automatización de la elaboración de nutrición parenteral: adecuación a la legislación actual. Nutr Hosp. Vol. 21 No 2 pp 184-188.
- 55.-Patricia Carreño G, Andrea Rosas E, Irene Rojas E. Formulación de una mezcla vitamínica intravenosa para nutrición parenteral total pediátrica Rev. Médica. Chile. Vol.129 No.8 Santiago ago. 2001
- 56.-M. T. Miana Mena, S. Fontanals Martínez, Y. López Púa, E. López Suñé, C. Codina Jané, J. Ribas Sala (2007). Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral Farmacia Hospitalaria. Vol. 31. N.º 6, pp. 370-374.
- 57.-Recomendaciones de manejo seguro de quimioterápicos del Occupational Safety and Health Administration (OSHA), National Cytotoxic Study Comision y American Society of Hospital Pharmacists. Hospital Virgen de los Lirios. Servicio de Farmacia. Alcoy.
- 58.-Clínica Médico Quirúrgica MONTPELLIER. Zaragoza
- 59.-http://www.ucv.ve/Farmacia/Micro_web/Catedras02/tema15.pdf
- 60.-<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/059ssa13.html>
- 61.-http://www.ucv.ve/Farmacia/Micro_web/Catedras02/flujolam.pdf
- 62.-<http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2001/acs011ap.pdf>
- 63.-<http://www.diagnosticomedico.es/medicamento/Custoplex%C2%A0--46914.html>
- 64.-http://www.revistaseden.org/files/art586_1.pdf
- 65.-http://www.pisa.com.mx/privada2.asp?com_id=0&id_prod=336&idioma=0
- 66.-<http://www.elergonomista.com/biologia/biofisica29.html>
- 67.-http://www.victusinc.com/farmacia/seguridad_citostat.htm
- 68.-http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-7-2.pdf
- 69.-http://distancia.fcq.unc.edu.ar/file.php/51/Administracion_IV.pdf
- 70.-http://www.grupoaulamedica.com/web/nutricion/pdf/022007/022007_02Original.pdf
- 71.-http://www.sefh.es/revistas/vol19/n4/229_232.PDF
- 72.<http://sociedades.sld.cu/nutricion/EducacionContinuada/CursoParaPediatras/UnidadMezclasParenterales.pdf>
- 73.-<http://scielo.isciii.es/scielo>

