



## ORIGINALES

# Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios

A. M.<sup>a</sup> Martín de Rosales Cabrera<sup>1</sup>, C. López Cabezas<sup>2</sup> y P. García Salom<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Barcelona. España. <sup>3</sup>Hospital Vega Baja. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Orihuela. Alicante. España.

### Resumen

**Objetivo:** Diseñar una matriz que permita la clasificación de los preparados estériles que se elaboran en el hospital en diferentes niveles de riesgo.

**Material y métodos:** i) Revisión bibliográfica y lectura crítica del modelo propuesto por la resolución europea CM/ResAp(2011)1, ii) Identificación de los riesgos asociados al proceso de elaboración, mediante metodología AMFE (Análisis Modal de Fallos y Efectos), iii) estimación de la gravedad asociada a los riesgos detectados. Tras probar inicialmente un modelo de puntuación numérica, se modificó la matriz a una clasificación alfabética, graduando cada criterio de la A a la D. Cada preparación evaluada obtiene una combinación de 6 letras, que lleva a tres posibles niveles de riesgo: bajo, medio y alto. Este modelo presentó menor dificultad a la hora de asignar riesgos, así como mayor reproducibilidad.

**Resultados:** El modelo final diseñado analiza 6 criterios: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad del medicamento, cantidad preparada, distribución y susceptibilidad de contaminación microbiológica. El nivel de riesgo obtenido condicionará los requerimientos de la zona de elaboración, plazo de validez y las condiciones de conservación.

**Conclusiones:** El modelo de matriz propuesta puede ayudar a las instituciones sanitarias a discernir el riesgo de las preparaciones estériles que se realizan, aportando información sobre el plazo de validez aceptable en función de las condiciones de conservación y el lugar de fabricación. Su aplicación conllevará un incremento en la seguridad de este proceso, a la vez que puede ayudar a la planificación y distribución de recursos.

### Design of a risk matrix to assess sterile formulations at health care facilities

#### Abstract

**Objective:** To design a matrix allowing classifying sterile formulations prepared at the hospital with different risk levels.

**Material and methods:** i) Literature search and critical appraisal of the model proposed by the European Resolution CM/ResAp (2011)<sup>1</sup>, ii) Identification of the risk associated to the elaboration process by means of the AMFE methodology (Modal Analysis of Failures and Effects), iii) estimation of the severity associated to the risks detected. After initially trying a model of numeric scoring, the classification matrix was changed to an alphabetical classification, grading each criterion from A to D. Each preparation assessed is given a 6-letter combination with three possible risk levels: low, intermediate, and high. This model was easier for risk assignment, and more reproducible.

**Results:** The final model designed analyzes 6 criteria: formulation process, administration route, the drug's safety profile, amount prepared, distribution, and susceptibility for microbiological contamination. The risk level obtained will condition the requirements of the formulation area, validity time, and storing conditions.

**Conclusions:** The matrix model proposed may help health care institutions to better assess the risk of sterile formulations prepared, and provides information about the acceptable validity time according to the storing conditions and the manufacturing area. Its use will increase the safety level of this procedure as well as help in resources planning and distribution.

#### PALABRAS CLAVE

Preparación de medicamentos; Análisis de riesgo; Matriz de riesgo; Preparación aseptica; Medicamentos estériles; Calidad; Seguridad en el paciente

#### KEYWORDS

Drug preparation; Risk analysis; Risk matrix; Aseptic preparation; Sterile medications; Quality; Patient's safety

Farm Hosp. 2014;38(3):202-210

Farm Hosp. 2014;38(3):202-210

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ammartinr@fhalcorcon.es (Ana María Martín de Rosales Cabrera).

## Introducción

La mayoría de los medicamentos estériles comercializados hoy en día que se administran por vía parenteral no se presentan listos para administrar y, por tanto, necesitan una manipulación previa a la administración<sup>1</sup>. Además, con frecuencia no existen en el mercado medicamentos comercializados en la forma requerida para cubrir las necesidades de los pacientes, por lo que es necesaria una elaboración a partir de principios activos o una manipulación de productos comercializados fuera de las especificaciones de ficha técnica.

La preparación de medicamentos estériles, que incluye todas las operaciones de reconstitución, dosificación, mezclado, dilución, identificación y acondicionamiento, debe realizarse de conformidad con un sistema apropiado de garantía de calidad, como se indica en las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (GMPs), aplicando la gestión de riesgos para la calidad<sup>2</sup>. Una gestión de riesgos para la calidad eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más informadas, proporciona a las autoridades una mayor garantía sobre la capacidad de una organización para tratar potenciales riesgos, y puede facilitar a todas las partes implicadas una mejor utilización de los recursos. Así pues, el análisis sistemático de riesgos, entendido como la estimación del riesgo asociado con los peligros identificados, debe formar parte de los procedimientos de gestión de calidad también en los centros sanitarios.

Los medicamentos inyectables están más frecuentemente asociados a errores de medicación, por su mayor potencial de daño grave en el paciente y el riesgo de contaminación microbiológica durante su manipulación<sup>3</sup>. Por este motivo, numerosos documentos de consenso y guías de calidad en el ámbito sanitario internacional, recomiendan desde hace años que la preparación de los medicamentos estériles parenterales se realice siempre de forma centralizada en el servicio de farmacia y se entreguen listos para administrar<sup>4,5,6</sup>.

En esta línea, la resolución europea CM/ResAp(2011)1 *sobre los requerimientos de calidad y seguridad para los medicamentos preparados en los servicios de farmacia para cubrir las necesidades especiales de los pacientes*<sup>7</sup> publicada en enero de 2011 por el Consejo de Europa, reconoce que la elaboración de medicamentos en las farmacias es indispensable para cubrir las necesidades individuales de los pacientes; por otra parte, afirma que la seguridad del paciente y la consecución del objetivo terapéutico requieren que los medicamentos preparados reúnan criterios específicos de calidad, seguridad y valor añadido. En su capítulo 9, la resolución recomienda que todos los procesos de preparación previa a la administración se centralicen en áreas controladas de los servicios de farmacia y se entreguen listos para su administración.

Sin embargo, en Europa esta práctica no está muy extendida, y la mayoría de los medicamentos inyectables se continúan preparando en las plantas de hospitalización. La limitada capacidad de los servicios de farmacia para preparar todos los medicamentos obliga a una gestión eficiente de los recursos y del tiempo para priorizar qué productos de mayor riesgo deben ser preparados en las unidades centralizadas de forma prioritaria.

La propia resolución propone un modelo de análisis de riesgo a modo de borrador que evalúa y clasifica las preparaciones en función de la forma farmacéutica y la vía de administración, la cantidad a preparar, el efecto farmacológico del principio activo, el proceso de preparación y la distribución dentro o fuera del hospital. Esta matriz clasifica las preparaciones en dos niveles de riesgo únicamente:

- Riesgo alto: preparaciones que deben realizarse siempre de forma centralizada en los servicios de farmacia cumpliendo las GMP de la industria como estándar de calidad.
- Riesgo bajo: preparaciones que pueden realizarse en los servicios de farmacia o en las unidades de hospitalización, cumpliendo como estándar de calidad las PIC/s *guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments* (GPP)<sup>8</sup>.

Este modelo propuesto es poco reproducible en el ámbito de la práctica asistencial, pero la resolución permite la utilización de otras herramientas validadas e insta a la adaptación y modificación por parte de profesionales sanitarios expertos en el tema, en coordinación con las autoridades sanitarias de cada país, para transformar el modelo en una herramienta más precisa.

El farmacéutico de hospital es el profesional responsable de garantizar que se cumplen los requerimientos de calidad durante todo el proceso de preparación, teniendo en cuenta los riesgos asociados al medicamento, al área de elaboración, al paciente y los sistemas empleados para la preparación. Por este motivo, el grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria decidió trabajar en el proyecto de diseñar una matriz de riesgo para la valoración de las preparaciones estériles realizadas en el hospital, que se adaptase a nuestra práctica profesional diaria, basándose en los conceptos fundamentales propuestos en la resolución, y teniendo en cuenta otros modelos de riesgo y recomendaciones ya publicadas.

El objetivo es diseñar una matriz que permita la clasificación de los preparados estériles en diferentes niveles de riesgo, y que sirva como herramienta para la toma de decisiones en cuanto a los requerimientos de calidad necesarios para su elaboración, así como para determinar su plazo de validez.

## Material y método

### Revisión bibliográfica y lectura crítica

Los autores llevaron a cabo una revisión bibliográfica de las recomendaciones publicadas acerca de la preparación de medicamentos estériles previa a la administración al paciente. Entre las fuentes consultadas destacan: el capítulo USP 797 sobre preparaciones estériles de la farmacopea americana<sup>8</sup>, las PICs *guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments*<sup>9</sup>, el documento *Guía de reconstitución de medicamentos en establecimientos sanitarios*, aún en revisión por el grupo de trabajo de la European Association of Hospital Pharmacy (EAHP) y el European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)<sup>10</sup>, y las GMP holandesas para las preparaciones en farmacia hospitalaria<sup>11</sup>. Además, se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos Pubmed de los artículos más relevantes y recientes que tratasen este tema<sup>12-14</sup>.

### Valoración de los riesgos del proceso

Para la valoración de todos los posibles riesgos asociados al proceso de preparación de medicamentos estériles, se adaptó la metodología AMFE (Análisis Modal de Fallos y Efectos). El AMFE se basa en el conocimiento del producto y del proceso, identificando los elementos del sistema que lo hacen vulnerable. Los datos y resultados del AMFE pueden utilizarse como base para orientar la utilización de recursos<sup>15</sup>.

Se formó un equipo de trabajo que realizó varias sesiones de *brainstorming* para tratar de discernir el máximo

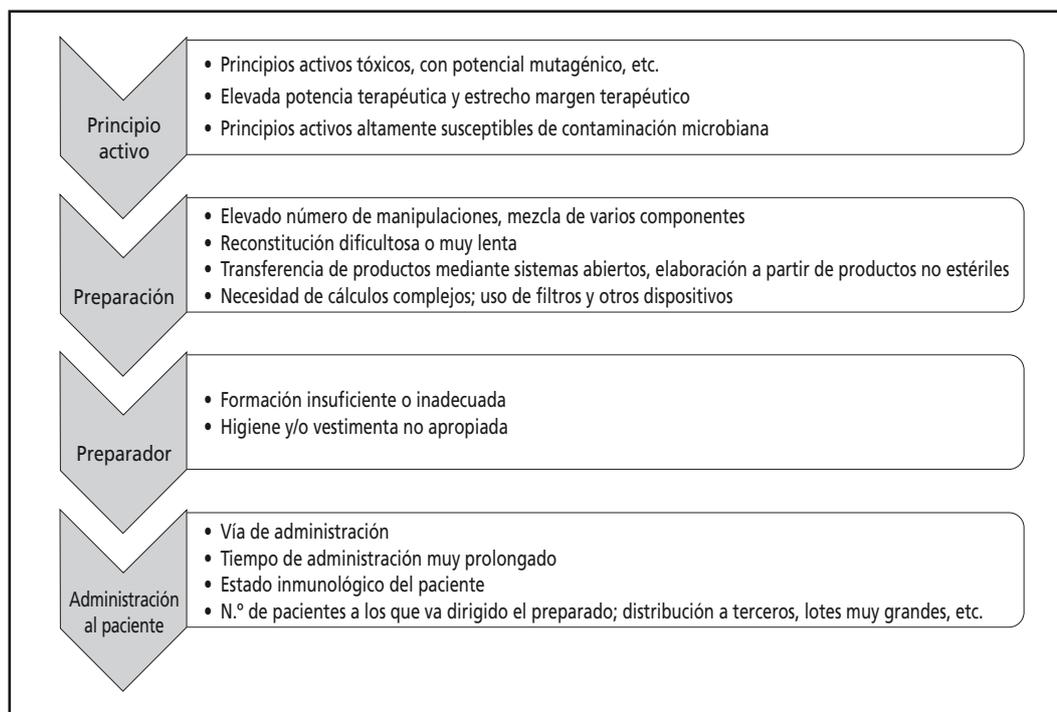
número posible de riesgos potenciales asociados a cada componente del proceso. La figura 1 muestra el esquema de criterios y los riesgos potenciales detectados.

Posteriormente, se valoró cualitativamente la potencial gravedad de cada uno de los riesgos en función de la gravedad de las consecuencias sobre el paciente en caso de producirse un error asociado a un determinado riesgo, de acuerdo a las referencias bibliográficas revisadas. Esta clasificación se utilizó para distribuir los ítems en la matriz según nivel de riesgo y poder asignar una puntuación numérica que fuese reproducible. En la tabla 1 se muestra un desglose de ejemplos del criterio "Riesgo asociado al principio activo" que surgió durante las sesiones de trabajo para poder definir una puntuación correcta.

### Diseño de la matriz de riesgo y validación inicial del modelo numérico

Inicialmente, siguiendo el modelo propuesto por la resolución europea, se probó un modelo de puntuación numérica, en el que el riesgo resultante se obtenía de la multiplicación de todos los ítems. Se optó por añadir un nivel de riesgo más (bajo, medio y alto), adaptando los conceptos de zona de preparación y uso inmediato propuestos en la USP. La asignación de límites numéricos presentó gran dificultad; especialmente, en conceptos como la actividad del principio activo o la dificultad asociada al proceso de preparación, debido a la gran variabilidad de opciones.

Para validar este modelo inicial, 7 hospitales evaluaron 15 preparaciones estériles de uso frecuente. Se recogieron un total de 84 evaluaciones (38,2% se clasificaron como de riesgo bajo, 29,2% de riesgo medio y 32,6%



**Figura 1.** AMFE. Riesgos identificados en el proceso de elaboración de preparados estériles.

**Tabla 1.** Desglose de ejemplos para la puntuación del criterio Riesgo asociado al principio activo tras brainstorming

Riesgo asociado al principio activo	Ejemplos	Puntuación
– Principios activos con alto potencial tóxico, mortal, corrosivo, con potencial mutagénico, carcinogénico.	– Citostáticos. – Microorganismos con capacidad infectiva.	4
– Medicamentos de alto riesgo clasificados por ISMP: Estrecho margen terapéutico, medicamentos con alta incidencia de RAMs relacionadas con la administración. – Medicamentos de ensayo clínico o de especial control.	– Agentes de contraste IV – Agentes inotrópicos IV (ej. digoxina, milrinona) – Agonistas adrenérgicos IV (ej. ADRENalina, DOPamina, noradrenalina) – Anestésicos generales inhalados e IV (ej. ketamina, propofol) – Antagonistas adrenérgicos IV (ej. esmolol, labetalol) – Antiagregantes plaquetarios IV (ej. abciximab, eptifibatida, tirofiban) – Bloqueantes neuromusculares (ej. suxametonio, rocuronio, vecuronio) – Medicamentos para sedación moderada IV (ej. midazolam, dexmedetomidina) – Medicamentos que tienen presentación convencional y en liposomas (ej. anfotericina B) – Insulinas IV – Opiáceos – Antiarrítmicos IV y anestésicos locales (ej. amiodarona, lidocaína) – Soluciones cardioplégicas. – Trombolíticos (ej. alteplasa, tenecteplasa) – Soluciones hipertónicas Sodio, glucosa. – Soluciones para diálisis (peritoneal y hemodiálisis) – Heparina y otros anticoagulantes parenterales (ej., antitrombina III, heparina sódica, enoxaparina, fondaparinux, lepirudina) – Nitroprusiato sódico IV – Oxitocina IV – Prometazina IV – Sulfato de magnesio IV – Tintura de opio – Vasopresina – Epoprostenol IV – Fosfato potásico IV 2	2
– Sustancias con actividad farmacológica moderada, sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de efectos adversos relacionados con la administración.	– Resto de medicamentos	1

de riesgo alto). Además de la dificultad de asignar los límites numéricos entre diferentes niveles de riesgo, se observó bastante variabilidad interhospital en las respuestas de las preparaciones estériles de igual composición, por lo que se decidió abandonar la puntuación numérica y adoptar una clasificación alfabética más dirigida, que permitiese una mayor homogeneidad en los resultados, sin perder la capacidad de la matriz para evaluar cada criterio.

A cada criterio de decisión se le asigna un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la A a la D, siendo éste el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las conse-

cuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. Si para una preparación existen varias posibilidades dentro de una misma categoría, se debe elegir siempre la de mayor riesgo. Finalmente, se obtiene una combinación de 6 letras, que lleva a tres posibles niveles de riesgo: bajo, medio y alto. En un análisis preliminar de la reproducibilidad de este nuevo modelo, los miembros del grupo de trabajo analizaron 15 preparaciones estériles, comprobando que el nivel de riesgo asignado coincidía con la matriz numérica (Tabla 2), disminuyendo las posibilidades de variabilidad en las respuestas.

Finalmente se agruparon los riesgos potenciales en 6 categorías:

**Tabla 2.** Comparación de resultados de la matriz numérica vs matriz alfabética

Denominación mezcla	Matriz numérica	Riesgo	Matriz ABCD	Riesgo
Rasburicasa mezcla iv 0,20 mg/kg/día individualizada	16	bajo	BAAAAA	bajo
Romiplostim 250 mcg en 0,5ml. Vía subcutánea. Púrpura trombocitopénica. Individualizada	16	bajo	BAAAAA	bajo
Voriconazol en sf 0,9 %. Servicio farmacia. Individualizada.	32	bajo	BAAAAA	bajo
Ecuzimab 900mg iv, hemoglobinuria paroxística nocturna individualizada.	48	bajo	BAAAAA	bajo
Tocilizumab iv, artritis reumatoide individualizada	48	bajo	BAAAAA	bajo
Casposfungina iv (50 ó 70mg), individualizada.	49	bajo	AAAAAA	bajo
Vancomicina intravitrea 1mg/0,1ml. Lote 20 unidades.	100	medio	BCABBA	medio
Alteplasa 2,5 mg/2,5 ml jer precargadas vía iv, desobstrucción de catéteres lote 20 unidades.	120	medio	BBABBA	medio
Ciclosporina 1% colirio 5 ml, ojo seco e inmunosupresor. Individualizada	120	medio	BABABA	medio
Morfina 1 mg/ml solución estéril, vía intravenosa, 15 unidades	128	medio	AABBBA	medio
Bevacizumab 5 mg/0,2 ml jer intravitrea, 20 unidades	150	medio	ACABBA	medio
Cefuroxima intracamerular 1mg/0,1ml 20 unidades	150	medio	BCACBA	medio
Papaverina 2 mg/ml 20 ml solución intravenosa ( a partir de principio activo polvo) lote 10 unidades.	400	alto	BAACDA	alto
Fenol 88% vial 10ml 4 unidades ( a partir de principio activo polvo)	500	alto	CACBDA	alto
Colirio autologo 10-20% (a partir de suero del paciente) 20 unidades	600	alto	AAABDA	alto

1. Proceso de preparación.
2. Vía de administración del preparado.
3. Perfil de seguridad del medicamento.
4. Cantidad de unidades preparadas.
5. Distribución de la preparación.
6. Susceptibilidad de contaminación microbiológica.

Los riesgos asociados al preparador no se incluyen en la matriz, ya que se consideró que no estaban ligados a una preparación concreta, sino que toda institución debe asumir que el personal dedicado a estas funciones tenga acreditado el nivel adecuado de formación y siga las normas de vestimenta e higiene dictadas por el responsable del proceso.

Por otro lado, según se indica en la resolución europea, independientemente del lugar donde se elaboren estos preparados (de manera centralizada en Farmacia o en planta), el servicio de Farmacia es responsable de dotar al preparador de la información técnica necesaria para la correcta elaboración del producto.

Por otra parte, aunque la situación clínica del paciente no se ha incluido en la matriz (dado que es imposible saber con antelación a qué tipo de paciente se administrará el medicamento), cada hospital debe establecer las medidas necesarias para minimizar el riesgo de error o de contaminación microbiológica en las preparaciones destinadas a los pacientes más vulnerables; por ejemplo:

- pacientes adultos inmunodeprimidos con acceso venoso central e infección activa o historial de infecciones recientes,

- paciente pediátrico inmunodeprimido y recién nacidos prematuros con infección activa o historial de infecciones recientes y situación clínica inestable,
- paciente adulto, recién nacido prematuro o paciente pediátrico inmunocompetente, con acceso venoso central e historial de infecciones recientes.

### Nivel de riesgo y requisitos para la preparación/conservación

El nivel de riesgo obtenido condiciona los requerimientos de la zona de elaboración, así como los plazos de validez aceptables y las condiciones de conservación del preparado.

Estos datos están basados en la clasificación por niveles de riesgo propuesta por la farmacopea americana (USP 797).

En la matriz propuesta en este estudio, para las preparaciones de riesgo medio y alto se ha considerado necesaria la elaboración en cabina de flujo laminar, situada en ambiente controlado. Las preparaciones de riesgo bajo son las únicas que se podrían preparar en planta, sin cabina ni control ambiental, aunque con un plazo de validez máximo de 1 hora desde la elaboración (lo que se considera "uso inmediato"). La preparación de los medicamentos de bajo riesgo en cabina de flujo laminar permitiría ampliar el plazo de validez significativamente.

Es necesario puntualizar que los citostáticos y otros productos biopeligrosos deben prepararse siempre en cabina de seguridad biológica, y con el equipo de protección individual adecuado.

Por otra parte, la elaboración de medicamentos estériles de bajo riesgo preparados fuera del servicio de farmacia también deberá cumplir una serie de requisitos básicos en cuanto a zona de preparación, técnica aséptica, condiciones de higiene y manipulación<sup>16</sup>.

## Resultados

La matriz de riesgo para preparaciones estériles propuesta finalmente aparece en la tabla 3, mientras que la tabla 4 muestra los requisitos de preparación y los plazos de validez asumibles en función del nivel de riesgo del preparado. Estos plazos de validez se asignan según las condiciones de conservación en base a la estabilidad microbiológica y asumiendo las siguientes premisas:

- Que la estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el periodo máximo de estabilidad físico-química de la preparación.
- Que no existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica de la preparación al conservar en frigorífico/congelador o liofilización.
- Cuando se asignen plazos de validez superiores deben estar documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación debe ser igual a la recogida en la bibliografía.

Quedan al margen de las recomendaciones de esta matriz los medicamentos comercializados multidosis, por contener conservantes que inhiben el crecimiento bacteriano, permitiendo su manipulación durante períodos de tiempo más prolongados (hasta 28 días).

## Discusión

La preparación de medicamentos ha sido siempre una de las actividades de mayor importancia para la farmacia hospitalaria. Concretamente, la preparación de medicamentos estériles entraña especial importancia por su complejidad y riesgo de contaminación. En los últimos años, se han publicado algunos casos de errores fatales relacionados con la preparación de estériles; por ejemplo, 9 casos de muerte en Alabama (USA) por contaminación de los lípidos en la preparación de nutriciones parenterales<sup>17</sup>, 15 casos de pacientes con endoftalmis y ceguera por el fraccionamiento de jeringas de bevacizumab intravítreas en condiciones poco asépticas<sup>18</sup>, o los recientes casos de meningitis grave, parálisis y muerte por contaminación de jeringas intratecales de corticoides<sup>19</sup>. Esta situación ha modificado el escenario de las preparaciones de medicamentos en los hospitales hacia una mayor regulación y estandarización para aumentar la seguridad. Las fuentes bibliográficas utilizadas para el diseño de la matriz (USP 797, PIC's Guide y la resolución del Consejo

de Europa) hacen hincapié en que la gestión de riesgos debe incorporarse en el proceso de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria<sup>20</sup>. El grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH toma la iniciativa en el desarrollo de un instrumento de decisión basado en el análisis de riesgo de los preparados estériles, adaptando el modelo propuesto a la práctica asistencial de los hospitales.

Existen otras experiencias de modelos de análisis de riesgo, como la de Beaney AM *et al.*, en el Reino Unido, que defienden igualmente una clasificación de los preparados en función del riesgo, tras demostrar que las preparaciones estériles que se realizan fuera de las zonas controladas de preparación tienen más riesgo de errores de dosificación y de contaminación microbiológica<sup>21</sup>. El modelo de análisis de riesgo que diseñaron fue incorporado por la National Patient Safety Agency, convirtiendo el análisis individual de cada preparación estéril realizado en el hospital como un estándar en la práctica<sup>22,23</sup>.

De forma similar, un grupo de farmacéuticos de hospitales franceses y belgas han analizado 40 preparaciones estériles siguiendo el modelo de matriz propuesto en la resolución europea para detectar las posibles limitaciones<sup>24</sup>. En su investigación, también observan dificultades para asignar valores numéricos a las distintas sustancias activas en función del riesgo potencial para el paciente, por lo que deciden establecer un desglose con valores máximos y mínimos para ayudar a la toma de decisiones.

Creemos que el modelo de análisis de riesgo propuesto en este trabajo se ajusta más a la práctica asistencial en los hospitales y da un paso más respecto a otros modelos propuestos, ya que no solo se ha basado en los criterios propuestos por la resolución europea, sino que ha tenido en cuenta otros modelos más prácticos y aplicables, como el del USP 797. Sin embargo, este instrumento no está exento de limitaciones: por su diseño cualitativo, puede estar influenciado por la opinión de los autores, aunque éstos se hayan basado en fuentes bibliográficas fiables. En este sentido, el grupo de farmacotecnia está trabajando en un proyecto de validación de la matriz para asegurar la robustez y fiabilidad con el apoyo de las ayudas a la investigación para grupos de trabajo de la SEFH.

La idea transmitida por la resolución europea es que todos los preparados estériles tengan su clasificación de riesgo. Después, será decisión de cada institución cómo se distribuyen los recursos para cumplir adecuadamente con los requisitos de calidad óptimos propuestos en la matriz. Así pues, esta herramienta no es más que el inicio de una nueva manera de trabajar, más sistemática y racional, para mejorar el nivel de calidad de nuestras preparaciones y la seguridad de nuestros pacientes.

En conclusión, la matriz propuesta pretende ser una herramienta para las instituciones sanitarias, que ayude a discernir el riesgo de las preparaciones estériles que se realizan, aportando información sobre el plazo de validez aceptable en función de las condiciones de conservación

**Tabla 3.** Matriz preparaciones estériles

Proceso de preparación	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes.</li> <li>• Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>• Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración</li> <li>• Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m<sup>2</sup>, dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h)</li> <li>• Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O<sub>2</sub>), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases.</li> <li>• Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mezclas de 3 medicamentos diferentes.</li> <li>• Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>• Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados).</li> <li>• Preparados sensibles a la luz o temperatura.</li> <li>• Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mezclas de 2 medicamentos diferentes.</li> <li>• Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final.</li> <li>• Mezclas que no requieren cálculos para su preparación.</li> <li>• Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida.</li> <li>• Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos.</li> </ul>	A
Vía de administración de la preparación	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intratecal.</li> </ul>	D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.</li> </ul>	A
Perfil de seguridad del medicamento	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencialmente letales en caso de sobredosis.</li> <li>• Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrecho margen terapéutico.</li> <li>• Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración.</li> <li>• Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos).</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración)</li> </ul>	A
Cantidad de unidades preparadas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de 25 unidades/lote</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 25 y 3 unidades/lote</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 o 2 unidades</li> </ul>	A
Susceptibilidad contaminación microbiológica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transferencia de productos mediante sistemas abiertos.</li> <li>• Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla.</li> </ul>	D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8 h.</li> <li>• Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto).</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas.</li> <li>• Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos).</li> <li>• Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto).</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado).</li> <li>• Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación.</li> <li>• Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas.</li> </ul>	A
Distribución de la preparación	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso exclusivo para otros hospitales.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.</li> </ul>	A

**Tabla 3.** Matriz preparaciones estériles (cont.)

ELEGIR LA OPCIÓN QUE MÁS REPRESENTA AL MEDICAMENTO ELABORADO EN CADA UNA DE LAS 6 TABLAS DE RIESGO POTENCIAL					
1	2	3	4	5	6

**Nivel de riesgo bajo:**

a) Cualquier combinación con < 3 opciones "B" y no contenga ninguna opción "C" o "D"

**Nivel de riesgo medio:**

- a) Cualquier combinación con  $\geq 3$  opciones "B" o  
 b) Cualquier combinación que contenga  $\geq 1$  opción "C"

**Nivel de riesgo alto:**

a) Si incluye alguna opción "D"

**Tabla 4.** Nivel de riesgo y requisitos de la preparación/conservación

Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación <sup>1</sup>
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una <b>preparación de riesgo alto</b> .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 horas/temperatura ambiente</li> <li>• 3 días/frigorífico (2° C-8° C)</li> <li>• 45 días/congelador (<math>\leq -20^\circ</math> C)</li> <li>• 90 días/liofilizado</li> </ul>
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una <b>preparación de riesgo medio</b> .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 horas/temperatura ambiente</li> <li>• 9 días/frigorífico (21 C-8° C)</li> <li>• 45 días en congelador (<math>\leq -20^\circ</math> C)</li> <li>• 90 días liofilizado</li> </ul>
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una <b>preparación de riesgo bajo</b> .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 horas/temperatura ambiente</li> <li>• 14 días/frigorífico (2° C-8° C)</li> <li>• 45 días/congelador (<math>\leq -20^\circ</math> C)</li> <li>• 90 días liofilizado</li> </ul>
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 horas/temperatura ambiente</li> <li>• 24 horas/frigorífico (2° C-8° C)</li> <li>• 7 días/congelador (<math>\leq -20^\circ</math> C)</li> </ul>
	Unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 hora/temperatura ambiente</li> <li>• 1 hora/frigorífico (2° C-8° C)</li> <li>• No congelar</li> </ul>

y el lugar de fabricación. Su aplicación conllevará un incremento en la seguridad de este proceso, a la vez que puede ayudar a la planificación y distribución de recursos.

## Agradecimientos

M<sup>a</sup> Sagrario Pernía López, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Carmela Dávila Pousa, Complejo Hospitalario de Pontevedra; M<sup>a</sup> Nieves Vila Clérigues, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Ana Lozano Blázquez, Complejo Hospitalario de Cabueñes; Beatriz Bermejo Lorero, Hospital Universitario de Alcalá de Henares, José María Alonso Herreros, Hospital Reina Sofía. Nuestro agradecimiento por su participación en la revisión

de mezclas intravenosas. A todos los compañeros del Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, por su apoyo y ayuda en este trabajo.

## Bibliografía

1. Beaney AM, Goode J. A risk assessment of the ward-based preparation of parenteral medicines. *Hospital Pharmacist*. 2003;10(7): 306-8.
2. European Commission. EudraLex-Volume 4. Good Manufacturing practice (GMP) Guidelines. Part III, GMP Related Documents. Quality Risk Management (Q9 ICH), January 2011.
3. American Journal of Health-System Pharmacy. Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: executive summary session. *American Journal of Health-System Pharmacists*. 2003;60:1046-52.

4. Audit Commission A Spoonful of Sugar: Medicines Management in NHS Hospitals. (2001) London: Audit Commission.
5. Breckenridge, A. Report of the Working Party on the Addition of Drugs to Intravenous Infusion Fluids [HC(76)9]. (The Breckenridge Report). 1976 London: Department of Health and Social Security.
6. The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797. Disponible en: [http://www.ashp.org/s\\_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf](http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf) (último acceso :Julio 2013).
7. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Disponible en: <https://wcd.coe.int/View-Doc.jsp?id=1734101&Site=CM> (último acceso :Dic 2013).
8. USP General Chapter <797> www.USP.org
9. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-3, 1 October 2008. Disponible en: [http://www.picscheme.org/pdf/23\\_pe0103-revisedgppguide.pdf](http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf) (último acceso :Julio 2013).
10. EDQM, EAHP. PA/PH/PC (12)26. Guidance on the Reconstitution of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Draft Document Sept 0.5, 2012.
11. Dutch Association of Hospital Pharmacists in cooperation with the Royal dutch Association for the Advancement of Pharmacy. Dutch guidelines for Good Manufacturing Practice in Hospital Pharmacy. 1998.
12. Le Brun P, Klovrozova S. Safe aseptic preparation in the pharmacy and on the Ward. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19:474-6.
13. Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E et al. Abridged Survey Report on Quality and Safety Assurance Standards for the Preparation of Medicinal Products in Pharmacies. *PharmEuropa.* 2010;24:405-9.
14. Austin P, Elia M. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Microbial Contamination of Aseptically Prepared Doses in Different Environments. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2009;12(2):233-42.
15. DeRosier J, Staljandske E, Bagjan J, Nudell T. Using healthcare failure modes and effects analysis. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002;27:248-67.
16. Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, Pernía López MS, Dávila Pousa C, Vila Clérigues MN, Alonso Herreros JM, García Salom P, Lozano Blázquez A. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. *Farm Hosp.* 2014;38(1):57-64.
17. Kurtz R. Lethal Alabama Hospital Infection Outbreak Linked to Pharmacy. *Infection Control & Clinical Quality.* 2011. Disponible en: <http://www.beckershospitalreview.com/quality/lethal-alabama-hospital-infection-outbreak-linked-to-pharmacy.html> (último acceso Mayo 2013).
18. Pollack A. Avastin injections are reported to cause blindness. 2011. <http://www.nytimes.com/2011/08/31/health/31drug.html?ref=avas-tindrug>. (último acceso Marzo 2013).
19. Wilson LE, Blythe D, Sharfstein JM. Fungal meningitis from injection of contaminated steroids: a compounding problem. *JAMA.* 2012; 308(23):2461-2.
20. Bouwman Y, Møller Andersen L. GMP and preparation in hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19:469-73.
21. Beaney AM. Quality Assurance of Aseptic Preparation Services. (2006) London: Pharmaceutical Press.
22. National Patient Safety Agency (2007) Patient Safety Alert 20. Promoting Safer Use of Injectable Medicines. London: NPSA.
23. Beaney AM. GERPAC 2013 Conference. Risk management for sterile preparation in hospital pharmacies: Risk Evaluation for Aseptic Preparation. Disponible en: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article955> (último acceso Enero 2014).
24. Capelle F, Gagaille MP, Hassaine O, Van Haren G. GERPAC 2013 Conference. Risk management for sterile preparation in hospital pharmacies: Risk assessment of the pharmacy preparations in health care establishments. Disponible en: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article973> (último acceso Enero 2014).