



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

La farmacotecnia hospitalaria frente a la COVID-19**Hospital Pharmacy Compounding against COVID-19 pandemic**

José María Alonso-Herreros¹, Silvia Berisa-Prado², Carme Cañete-Ramírez³, Carmen Dávila-Pousa⁴, María del Pilar Flox-Benítez⁵, Margarita Ladrón de Guevara-García⁶, Carmen López-Cabezas⁷, Ana María Martín de Rosales-Cabrera⁸, Beatriz Ramos-Martínez⁹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Los Arcos Mar Menor, Pozo Aledo, Murcia. España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Oviedo (Asturias). España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario, Pontevedra. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. España. ⁶Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España. ⁷Servei de Farmàcia, Hospital Clínic, Barcelona. España. ⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid). España. ⁹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. España.

Autor para correspondencia

José María Alonso Herreros
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Los Arcos Mar Menor
Paraje Torre Octavio, 54
30739 Pozo Aledo (Murcia), España.

Correo electrónico:
josem.alonso@carm.es

DOI: 10.7399/fh.11492

Cómo citar este trabajo

Alonso-Herreros JM, Berisa-Prado S, Cañete-Ramírez C, Dávila-Pousa C, Flox-Benítez MP, Ladrón de Guevara-García M, et al. La farmacotecnia hospitalaria frente a la COVID-19. *Farm Hosp*. 2020;44(Supl 1):S49-52.

Resumen

Como todo el sector sanitario, la farmacotecnia hospitalaria ha sufrido el impacto de la pandemia de la COVID-19, enfrentándose a la necesidad de cubrir el desabastecimiento de productos de uso frecuente (soluciones hidroalcohólicas, lopinavir/ritonavir suspensión), a nuevas preparaciones surgidas de las nuevas necesidades provocadas por el SARS-CoV-2 (tocilizumab, remdesivir), o a peticiones de plantas desbordadas por la carga asistencial, incapaces de asumir con un mínimo de seguridad la preparación de numerosos medicamentos (mezclas intravenosas). El incremento de actividad ha sido en todo tipo de preparados (tópicos, orales y mezclas intravenosas) y ha puesto de manifiesto la escasez de recursos destinados a esta área, que se ha traducido en serios problemas para afrontar todas las elaboraciones necesarias, así como la falta de investigación en aspectos tan básicos como la estabilidad o la compatibilidad de medicamentos. Probablemente, una de las conclusiones más importantes que podemos extraer tras la COVID-19 es que —sin menospreciar otras áreas de la farmacia hospitalaria que también deben desarrollarse— debemos mantener y potenciar las áreas básicas de nuestra profesión. Aquellas que nos hacen imprescindibles.

PALABRAS CLAVE

Formulación magistral; Servicio de Farmacia Hospitalaria; COVID-19; Pandemia; Lopinavir ritonavir; Higiene de manos; Hidroxicloroquina.

KEYWORDS

Drug compounding; Hospital pharmacy service; COVID-19; Pandemic; Lopinavir ritonavir; Hand hygiene; Hydroxychloroquine.

Abstract

As in other areas of the health system, COVID-19 has had a dramatic impact on hospital compounding. This area has faced numerous challenges, including the shortage of frequent-use products (hydroalcoholic solutions, lopinavir/ritonavir suspension), the use of new preparations for SARS-CoV-2 (tocilizumab, remdesivir), or requests from overwhelmed wards unable to assume the safe preparation of a high volume of medications (intravenous solutions). The demand for all types of preparations (topic and oral medications, intravenous solutions) has increased dramatically. This increase has highlighted the shortage of resources allocated to this area, which has made it difficult to meet the high demand for preparations. In addition, the pandemic has revealed the scarcity of research on such basic aspects as agent stability and drug compatibility. One of the most relevant conclusions drawn from the COVID-19 pandemic is that the basic areas of hospital pharmacy, along with other, must be maintained and reinforced, as these are the areas that make us essential.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción: problemática y objetivo

La farmacotecnia es una actividad transversal a prácticamente todas las funciones de la farmacia hospitalaria (FH) moderna. Una pandemia como la actual, que ha repercutido en todas las estructuras de la sociedad, no la iba a dejar sin su porción de problemas a solucionar en tiempo récord. La mayoría de ellos han sido repetición de los que suelen solucionar las unidades de farmacotecnia (preparaciones no industriales, desabastecimientos, adecuación de dosis, optimización de recursos, etc.) pero se han tenido que solventar con una presión asistencial sin precedentes y, en ocasiones, con servicios de farmacia (SFH) diezmados por bajas médicas.

Para afrontar estos problemas se ha tenido que repetir el proceso básico con el que nos enfrentamos a estos problemas, evitando "ensayos" encubiertos:

- Búsqueda y valoración de la evidencia.
- Análisis de los medios necesarios y opciones.
- Autorización según procedimientos del centro (comisiones, gerencia, protocolización incluyendo consentimiento del paciente, etc.).
- Valoración de resultados.

Tanto para la valoración y difusión de la evidencia como para comparar y optimizar los recursos, el uso de la web de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la solidaridad entre centros han demostrado ser de enorme valor.

Estrategias desarrolladas frente a los principales problemas surgidos durante la pandemia de COVID-19

Desabastecimiento de solución para desinfección de manos

El cierre de fronteras de algunos países, y la consecuente prohibición de exportaciones, junto con el incremento de la demanda, debe relacionarse con el inicial y brusco desabastecimiento de solución hidroalcohólica que se produjo en España, y que tuvo un especial impacto en los SFH por varias razones:

- Al no ser considerado medicamento, frecuentemente quedaba fuera de la gestión de los SFH, lo que impidió preverlo.
- El gran volumen necesario (hasta 300 litros/día), para lo que pocos SFH estaban dimensionados, y para los que la colaboración de algunas facultades de farmacia fue imprescindible.
- La gran variabilidad de composiciones disponibles, que no siempre garantizaban el efecto bactericida/viricida necesario.
- El desabastecimiento de materias primas y envases.

Desde el Grupo de Farmacotecnia se recomendó la formulación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, tanto por su soporte bibliográfico e institucional como por la facilidad de preparación, insistiendo en los controles de calidad y en las precauciones de su manejo. Se incluía el proceso de reutilización de frascos, que solventó parcialmente el problema de suministro de envases.

Preparación de desinfectantes y recomendaciones sobre limpieza en las áreas de elaboración de medicamentos

Teniendo en cuenta la elevada estabilidad del SARS-CoV-2 en el ambiente, la selección, y en algunos casos preparación, de desinfectantes para superficies y equipos ha adquirido vital importancia. La limpieza de las áreas de preparación de medicamentos (tanto en planta como en farmacia) debe realizarse conforme a protocolos que tengan en cuenta las recomendaciones de la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP)², no dejando restos de suciedad ni detergente que alteren la acción del agente viricida —autorizado frente al SARS-CoV-2³— que posteriormente se debe aplicar durante el tiempo adecuado.

La OMS⁴ recomienda también:

- Hipoclorito sódico entre 0,50-0,05%. En su preparación hay que tener en cuenta la concentración de lejía comercial (4-10%), usar agua fría, locales ventilados, guantes y protección ocular. Estas diluciones deben protegerse de la luz, utilizarse en menos de 24 horas, no mezclarse con amoníaco o ácidos, y dejarlas actuar cinco minutos.
- Etanol 70%: en superficies sensibles al hipoclorito.

Otros agentes (clorhexidina, benzalconio, etc.) deberían evitarse por mostrar una efectividad limitada frente al SARS-CoV-2⁵.

Preparación de formas orales líquidas

Ante el más que probable desabastecimiento de lopinavir/ritonavir solución comercial (Kaletra[®]), se buscó una alternativa. La imposibilidad de disponer de los principios activos hacía inviable replicarla, y dada su composición⁶ (etanol 42%, propilenglicol 15%) tampoco fue posible preparar una réplica partiendo de comprimidos que contenían excipientes incompatibles. Tampoco se pudo obtener resultados aceptables partiendo de comprimidos y usando un excipiente lipófilo. Por último, la posibilidad de preparar una suspensión hidrófila de los comprimidos se consideró totalmente desaconsejada por una pérdida de biodisponibilidad en torno al 45-47%⁷ y las características de los principios activos⁸.

Con respecto a la hidroxicloraquina, se valoró elaborar una fórmula oral líquida. El fármaco es altamente soluble, con impacto mínimo en la biodisponibilidad. El European Paediatric Formulary (PaedF) publicó información sobre formulaciones pediátricas de sustancias activas utilizadas en ensayos clínicos y de forma experimental en la práctica clínica⁹. La fórmula descrita por el Grupo de Farmacotecnia¹⁰ coincide con una de las recomendadas por PaedF. Los vehículos utilizados son semielaborados pero pueden aproximarse a los descritos por la United States Pharmacopeia, previa validación galénica^{2,11}.

Monodosis de lopinavir/ritonavir solución oral

Ante el problema de desabastecimiento de Kaletra[®] solución, una posibilidad —que se aplicó en algunos hospitales— fue la preparación de monodosis, fijando un plazo de validez conforme a las recomendaciones de la GBPP² y la bibliografía.

La única información disponible sobre la estabilidad de la solución en jeringas orales¹² muestra que el producto se mantiene estable al menos 12 horas a 25 °C/60% HR (humedad relativa) y 3 horas a 30 °C/65% HR.

Por otro lado, contiene excipientes⁵ que pueden plantear problemas de incompatibilidad con algún material plástico, no recomendándose su uso con sondas de poliuretano.

En estas condiciones, parece razonable establecer un plazo de validez del reenvasado inferior a las recomendaciones generales de la GBPP, y plantear estudios de estabilidad del medicamento en monodosis.

Elaboración, estabilidad y compatibilidad de mezclas intravenosas para las unidades de cuidados intensivos

La crisis de la COVID-19 ha tomado especial relevancia en los tratamientos de las unidades de cuidados intensivos (UCI), tanto por su gravedad y riesgo como por la complejidad de la elaboración y administración conjunta de medicamentos intravenosos. Esta situación ha puesto de manifiesto, más que nunca, la necesidad de centralizar la elaboración de mezclas intravenosas en los SFH asegurando su estabilidad.

Ante la falta de bibliografía y la necesidad de administrar varios fármacos de forma conjunta es preciso realizar un estudio de compatibilidad física de la mezcla para uso inmediato con ciertas garantías, como ausencia de turbidez/precipitados, pH compatible de los componentes, solubilidad y concentración máxima, compatibilidad de diluyentes/envase y condiciones de conservación. La elaboración de stocks solo está recomendada cuando se dispone de respaldo bibliográfico y validación microbiológica de lotes. La elaboración en los SFH garantiza la preparación en ambiente controlado, la estabilidad microbiológica, la trazabilidad por paciente y lote siguiendo los criterios y las recomendaciones de la GBPP², además de una gestión eficiente, imprescindible en situaciones de crisis.

Elaboración de derivados hemáticos

Se trabajó conjuntamente con la Sociedad Española de Oftalmología, participando en un documento de consenso con varias actualizaciones¹³. La principal recomendación es restringir la utilización de derivados hemáticos a situaciones clínicas que, según criterio facultativo, puedan empeorar comprometiendo la visión del paciente.

Se mantienen los criterios de exclusión¹⁴, que incluyen pacientes durante un mínimo de dos semanas posteriores al restablecimiento clínico completo de una enfermedad infecciosa, tras la desaparición de síntomas, incluyendo fiebre superior a 38 °C y afección pseudogripal. En este grupo deberíamos incluir posibles pacientes de COVID-19, por lo que, además de las serologías recomendadas, se debería verificar su estado de salud.

Las precauciones serán las establecidas según el informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre plasma rico en plaquetas¹⁵, aunque para reducir la movilidad se recomienda elaborar el mayor número de colirios, cubriendo el periodo de estabilidad máxima. Con este fin, se podrían optimizar circuitos realizando extracciones en los centros de salud —siempre que el paciente estuviera informado sobre el uso y conservación del fármaco—, incluyendo los colirios en los circuitos de distribución domiciliaria.

Dispensación y distribución a domicilio

de fórmulas a pacientes externos (*home-delivery*)

Los SFH han implementado medidas para la reducción de la exposición de los pacientes externos con medicación de uso hospitalario, incluyendo fórmulas y preparaciones de pacientes en situaciones especiales cuya continuidad era esencial¹⁶. Las medidas incluyeron teleasistencia, control de aforo, reducción de impresos/firma manual, además de nuevos métodos como el *home-delivery* (distribución a domicilio). La relación farmacéutico formulador/paciente en esta situación es imprescindible para la coordinación con los médicos, para la continuidad del tratamiento, ajustes posológicos —especialmente en pediatría con el aumento de peso—, la adecuación de la formulación y establecer los envases a dispensar según la estabilidad de la fórmula. Además vigilando la tolerancia, dificultades detectadas, correcto volumen de dosificación, administración y conservación, así como las posibles interacciones. La distribución a domicilio exige garantías en el transporte mediante conservación de frío y preservación de la luz con neveras, acumuladores, protección de envases frágiles, así como la dispensación de los sistemas de dosificación y administración. El papel del farmacéutico en farmacotecnia no puede delimitarse a los aspectos técnicos. La atención farmacéutica del paciente es fundamental para asegurar la calidad en el diseño, la seguridad y provisión de salud con la formulación, especialmente en estos periodos de incertidumbre.

Optimización de los equipos de protección individual

El desabastecimiento de equipos de protección individual (EPI) ha obligado a organizaciones de todo el mundo a establecer recomendaciones específicas en la preparación de estériles¹⁷:

- Priorizar su conservación para el personal de atención directa al paciente.
- Priorizar la disponibilidad de guantes estériles sobre otro EPI, por presentar mayor riesgo en la elaboración.

- Limitar el personal manipulador por día/jornada y maximizar tiempos de elaboración.
 - Utilizar mascarillas, batas y gorros lavables, siempre limpios antes de entrar en la sala de elaboración.
 - Conservar y reutilizar las prendas desechables, durante el turno de trabajo/día, si están intactas y no estén visiblemente sucias, y conservarlas en las áreas clasificadas. Lavar después de cada turno.
 - Implementar calzado exclusivo, que debe limpiarse regularmente.
 - Para la elaboración de estériles peligrosos, priorizar batas y guantes que cumplan la normativa para citostáticos (lista 1 del National Institute for Occupational Safety and Health [NIOSH]). No se deben reutilizar.
- Ante la falta de EPI:
- Adoptar un enfoque basado en el riesgo y limitar la elaboración de stocks.
 - Asignar fechas de caducidad lo más cortas posibles.
 - Aumentar la frecuencia de limpieza y desinfección.
 - La falta y la reutilización de vestimenta puede aumentar el riesgo de contaminación microbiana. Implementar estrategias para minimizar riesgos garantizando la calidad de los compuestos elaborados, como controles microbiológicos, determinando así la efectividad de dichos procesos.

Lecciones aprendidas. Aplicabilidad futura a los servicios de farmacia

Tras la pandemia no deberíamos olvidar —sin menospreciar al resto de las numerosas funciones de la FH— que la farmacotecnia sigue siendo una de sus principales razones de ser. En la mayoría de los hospitales, los servicios clínicos han incrementado la demanda de preparaciones, tanto por desabastecimientos, por la seguridad de la elaboración en farmacia como por la falta de medios en planta, manifestando uno de los grandes problemas de la farmacotecnia: la escasez de recursos.

Esta escasez viene justificada por dudosos criterios de coste-efectividad, modas de gestión (externalización), etc., que no han resistido al SARS-CoV-2. Y a pesar de ello, nos quedamos con la lección más importante: la solidaridad y la colaboración con otros servicios y entidades, como facultades, industria, laboratorios y la propia SEFH, que nos han permitido responder a una demanda asistencial desbordada donde solos no lo hubiésemos conseguido.

Pero este problema no solo se traduce en la falta de capacidad de preparar determinado número de mezclas intravenosas, litros de desinfectantes o monodosis. También implica una falta de investigación en aspectos tan básicos como la estabilidad o la compatibilidad de medicamentos.

Esta situación no es solo achacable a los propios SFH o a los hospitales, si las autoridades sanitarias actúan como si fuese algo totalmente secundario en la farmacoterapia actual. Aún esperamos alguna normativa sobre la elaboración de desinfectantes, o la disponibilidad de principios activos que nos habrían permitido la puesta a punto de formulaciones específicas para sonda o solventar desabastecimientos.

Estas lecciones no son nuevas. Llevan años repitiéndose día a día. La COVID-19 sólo ha actuado como mes de junio. La pregunta es si para la próxima convocatoria (¿septiembre, segunda ola?) o para los próximos cursos (¿siguiente crisis sanitaria?) las habremos aprendido.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Guía para la elaboración a nivel local: Formulaciones recomendadas por la OMS para la desinfección de las manos [monografía en Internet]. Ginebra (Suiza): WHO; 2009 [consultado 17/05/2020]. Disponible en: https://www.who.int/gpsc/5may/tools/ES_PSP_GPSC1_GuiaParaLaElaboracionLocalWEB-2012.pdf?ua=1
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; junio 2014 [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
3. Ministerio de Sanidad. Productos virucidas autorizados en España [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 05/05/2020 [consultado 17/05/2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Listado_virucidas.pdf
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Anexo G: Uso de desinfectantes: alcohol y lejía. En: Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria [monografía en Internet]. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud; 2014 [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf>

5. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246-51. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA [Base de datos en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2006 [consultado 17/05/2020] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01172006/FT_01172006.pdf
7. Best BM, Capparelli EV, Diep H, Rossi SS, Farrel MJ, Williams E, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(4):385-91. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318232b057
8. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;58:265-78. DOI: 10.1016/j.ejpb.2004.03.001
9. European Directorate for the Quality of Medicines. Information on products and extemporaneous preparation of paediatric formulations that may be useful in the treatment of COVID-19 [monografía en Internet]. Strasbourg (France): EDQM; 14/04/2020 [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/news/products-and-extemporaneous-preparation-paediatric-formulations-may-be-useful-treatment-covid>
10. Grupo de Farmacotecnia de la SEFH. Hidroxicloroquina sulfato 25mg/ml suspensión oral. Base de datos de fórmulas magistrales de la SEFH [base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017 [consultado 17/05/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/HIDROXICLOROQUINA_SULFATO_25mg_ml_SUSP_PNT.pdf
11. Unidad de Farmacotecnia Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Vehículos USP/NF 26 para formulaciones orales líquidas. En: Dávila C (coord.) Buscando la Fórmula [Internet] [27/04/2016] [consultado 17/05/2020]. Disponible en <http://buscandolaformula.blogspot.com/2016/04/vehiculos-uspnf-26-para-formulaciones.html>
12. European Medicines Agency. Kaletra Assessment report EMA/CHMP/443456/2017 [página web]. Amsterdam (The Netherlands): EMA; 2017 [consultado 17/05/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaletra-h-c-368-ii-0161-g-e-par-assessment-report-variation_en.pdf
13. Recomendaciones para la atención oftalmológica durante la fase de retorno escalonado tras el fin del confinamiento por la pandemia de COVID-19. 4ª actualización [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología [05/05/2020] [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.ofthalmoseo.com/documentacion/retorno-escalonado.pdf>
14. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Boletín Oficial del Estado n.º 225 [20 de septiembre de 2005] [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2005/BOE-A-2005-15514-consolidado.pdf>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe V1/23052013. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de plasma rico en plaquetas. Madrid: AEMPS [23/05/2013] [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>
16. Ministerio de Sanidad. Orden SND/293/2020 de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado n.º 85 [27 de marzo de 2020] [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2020/03/27/pdfs/BOE-A-2020-4130.pdf>
17. United States Pharmacopeia (USP). USP response to shortages of garb and personal protective equipment (PPE) for sterile compounding during COVID-19 pandemic [monografía en Internet]. Washington (USA): USP [18/03/2020] [consultado 17/05/2020]. Disponible en: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/about/public-policy/usp-covid19-garb-and-ppe.pdf>