

## 2.7.2. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral

M. T. INARAJA

I. CASTRO

M. J. MARTÍNEZ

### 1 INTRODUCCIÓN

El farmacéutico es responsable de la elaboración y dispensación de preparaciones estériles con la correcta composición, pureza, estabilidad y esterilidad, con un acondicionamiento idóneo y una identificación precisa y apropiadas para el paciente. Para ello se deben observar las normas de correcta fabricación y los requisitos legales establecidos en el Real Decreto 175/2001, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales<sup>(1)</sup>.

Por su importancia en los Servicios de Farmacia este capítulo se centra en las mezclas intravenosas, incluidos los citostáticos, y en la elaboración de nutriciones parenterales.

La administración de medicamentos por vía intravenosa conlleva con frecuencia una manipulación previa que incluye su disolución o adición a una solución intravenosa, así como su acondicionamiento en el contenedor o envase más apropiado en cada caso y, su identificación individualizada para el paciente al que están destinados. Además, se debe garantizar no sólo las

condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de las condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad. Es decir, las mezclas intravenosas deben ser terapéutica y farmacéuticamente apropiadas para el paciente.

Con este objetivo se han desarrollado en los Servicios de Farmacia unidades centralizadas de mezclas intravenosas, como un área diferenciada dedicada a la preparación, control, dispensación e información sobre terapéutica de administración parenteral. Actualmente la importancia del desarrollo de la terapéutica del cáncer implica la existencia dentro de dichas unidades de áreas específicas para la preparación de citotóxicos. En la mayoría de los Servicio de Farmacia ésta constituye actualmente la principal carga de trabajo de las Unidades de Mezclas Intravenosas (UMIV).

Las principales ventajas que se obtienen centralizando la preparación de MIV en los Servicios de Farmacia son<sup>(2,3)</sup>:

– De tipo técnico: aportando una mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, condiciones de administración, conservación y caducidad, así como una reducción en el riesgo de errores de medicación

y en la prevención y corrección de problemas relacionados con los medicamentos.

- De tipo asistencial: la normalización de la preparación de MIV conlleva un menor riesgo de aparición de determinados efectos adversos, aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica e integración en el equipo asistencial.
- De tipo económico: ya que la centralización de la preparación optimiza la utilización de recursos, tanto materiales como de personal.

## 2 ESTRUCTURA FÍSICA Y EQUIPAMIENTO DE LA UNIDAD DE MEZCLAS INTRAVENOSAS (UMIV)

La UMIV debe estar situada en un área diferenciada del Servicio de Farmacia, próxima al área de dispensación en dosis unitarias y al almacén de medicamentos.

Dadas las características de las preparaciones que se van a llevar a cabo, deben existir unos espacios diferenciados<sup>(2-4)</sup>:

- Área de ambiente controlado o sala blanca, con acceso limitado y suficientemente separada de otras áreas de preparación para evitar los riesgos de contaminación debidos al flujo innecesario de materiales o personal. Estarán dotadas de cabinas de Flujo Laminar horizontal (nutriciones parenterales) y de seguridad biológica vertical Clase II tipo B (citostáticos) y Clase II tipo A (otros medicamentos). Como solución intermedia y más económica que la dotación de una sala blanca, existen los aisladores (isolators), que consisten en cabinas cerradas. En ellas el acceso y manipulación se realiza mediante unos guantes de goma unidos a la cabina a través de los cuales el manipulador accede al área de trabajo. La cabina se mantiene herméticamente cerrada durante su utilización pudiéndose trabajar con presión positiva o negativa.
- Área de trabajo, para el registro de las prescripciones médicas, creación de metódicas de elaboración, programación de tratamientos, documentación y archivo, dotado de sistemas informáticos, calculadora y fuentes bibliográficas específicas.
- Área de almacén, dotado de armarios y estanterías para el almacenaje de medicamentos y material fungible a utilizar en las preparaciones. Los citotóxicos se deben almacenar separados de otros medicamentos, en una zona próxima al área donde se van a preparar,

de forma que su acceso sea limitado a aquellas personas del Servicio que van a intervenir en su preparación.

Respecto al equipamiento técnico con que debe contar la unidad, además de las cabinas de flujo laminar, este debe incluir:

- Un frigorífico/congelador dotado de temperatura máxima y mínima, para almacenar termolábiles, así como para la conservación de las mezclas preparadas que así lo requieran hasta su dispensación.
- Sistemas de autollenado.
- Visor de partículas.
- pHmetro.
- Balanza de precisión.
- Baño de agua con termostato.
- Selladora.
- Equipos de filtración esterilizante.
- Equipo para cerrar ampollas y capsular viales.
- Autoclave.
- Dosificadores de líquidos.
- Estufa
- Placas de Petri.
- Sistemas de lavado de material adecuado.

## 3 DOCUMENTACIÓN DE LA UMIV

Los documentos de trabajo de la UMIV deberán ser elaborados, fechados y firmados por el farmacéutico. Dicha documentación será archivada y conservada al menos 3 años.

La documentación de la UMIV estará constituida por:

- Manual de procedimientos de trabajo en la UMIV.
- Tratamiento de desechos y derrames.
- Procedimientos normalizados de mantenimiento y calibración del material y los equipos.
- Guía de manipulación de citostáticos.
- Tratamiento de extravasaciones de citostáticos.
- Documentación relativa a la elaboración de MIV: guía y procedimiento normalizado de elaboración y control de cada tipo de MIV. Esto incluye la identificación de la mezcla con sus componentes, método de elaboración, material de acondicionamiento, vía y condiciones de administración, condiciones de conservación y caducidad.

## 4 FUNCIONAMIENTO DE LA UMIV

El funcionamiento asistencial de la UMIV comprende los siguientes procesos<sup>(2,3)</sup>:

### 4.1. Prescripción médica: recepción y validación

El farmacéutico es responsable de la revisión y validación de la prescripción médica, debiendo comprobarse los aspectos relativos selección de la solución intravenosa, concentración final del aditivo, compatibilidad, estabilidad, adecuación de la posología y el volumen prescrito a las características del paciente, condiciones de administración y duración del tratamiento. En el caso de los citotóxicos, además se comprobará la adecuación del protocolo, diagnóstico, situación del paciente (ambulatorio/ingresado) y todas aquellas actuaciones encaminadas a prevenir o corregir problemas relacionados con los medicamentos (PRM) que pudieran afectar al paciente.

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

Otros requisitos adicionales son el establecimiento de los requisitos que deben cumplir las prescripciones de citotóxicos, considerándose que deben abarcar como mínimo los siguientes datos<sup>(5-7)</sup>:

- Fecha de prescripción.
- Datos de identificación del paciente: nombre, número de historia, localización, servicio responsable.
- Edad, superficie corporal del paciente.
- Datos de identificación del médico: se debe registrar qué médicos son los responsables de cada prescripción y las prescripciones deben venir firmadas.
- Protocolo y número de ciclo: se debe disponer en el Servicio de Farmacia de todos los protocolos utilizados en el hospital.
- Datos de cada medicamento: nombre genérico, dosis en mg o mg/m<sup>2</sup>, volumen de infusión, vía de administración, duración de la infusión y fechas de administración. Se debe evitar la utilización de abreviaturas para identificar los medicamentos.

### 4.2. Transcripción y programación

Una vez validada la prescripción médica, el siguiente paso es el registro, transcripción de la misma y programación de los tratamientos mediante la ayuda de sistemas informáticos. A este respecto, la situación óptima es la de aquellos sistemas informáticos en los que las aplicaciones de MIV y citostáticos están integrados dentro de la aplicación general del Servicio y están conectados con la aplicación de dispensación en dosis unitarias. Sin embargo, lo más habitual actualmente es la utilización de programas específicos para el registro, programación y dispensación de MIV. En ellos se registra de forma individualizada para cada paciente la mezcla o el protocolo citotóxico prescritos con la programación indicada. La información generada por estos programas permite la obtención de las etiquetas identificativas de cada preparación. La información que debe aparecer en las etiquetas es la siguiente:

- Datos identificativos del paciente.
- Composición de la mezcla intravenosa: tipo y volumen del vehículo (solución intravenosa) y tipo y dosis del aditivo (medicamento).
- Fecha y hora de administración.
- Condiciones de administración.
- Condiciones de conservación y caducidad.
- En el caso de protocolos de citotóxicos, debe considerarse la secuencia de administración, indicando dicha secuencia en la etiqueta.

Junto con la etiqueta identificativa, se debe elaborar para cada mezcla una hoja con la metódica de elaboración, la cual se utilizará como documento de trabajo para la recogida de los materiales y medicamentos necesarios, así como de documento de trabajo durante la fase de preparación. En ella se indicarán los cálculos necesarios para cada una de las dosis a preparar, así como los pasos a realizar en la elaboración de cada mezcla. Una vez finalizada la preparación de cada mezcla, este documento deberá ir firmado por el técnico o ATS que realizó la manipulación, así como por el farmacéutico responsable.

Para el caso de los citotóxicos es conveniente disponer de unos protocolos de reconstitución y administración, que incluyan para cada medicamento información referente a nombre comercial, presentación, pautas de dosificación, condiciones de re-

constitución, datos de estabilidad en solución, incompatibilidades, vía y forma de administración, condiciones de administración y tratamiento de la extravasación. De forma óptima dicha información podría estar incorporada al sistema informático, como herramienta de ayuda al crear las metódicas de preparación.

El registro y programación de la prescripción de citotóxicos, debe incluir no sólo los medicamentos que van a ser preparados en la CFL para administración parenteral, sino también aquellos otros que forman parte del ciclo de tratamiento y pueden ser citotóxicos de administración por vía oral, además de la medicación concomitante no citotóxica (antieméticos, corticoides, antiulcerosos, antidiarreicos...).

### 4.3. Elaboración de MIV

Según establece el Real Decreto 175/2001, todas las operaciones deben realizarse de acuerdo con técnicas y procedimientos normalizados de trabajo en conformidad con el Formulario Nacional u otros formularios de reconocido prestigio y siguiendo las normas de correcta elaboración y de control de calidad.

De acuerdo con las características de estas preparaciones los procedimientos normalizados de trabajo deben abarcar los siguientes aspectos: formación del personal, atuendo, condiciones de asepsia, técnicas de manipulación, prevención de errores, y en el caso de citostáticos existencia de manuales de procedimiento específicos, que abarquen no sólo la protección del medicamento, sino también la protección del manipulador y otro tipo de personal que pueda tener en contacto con el medicamento en alguna de las fases relacionadas con su utilización<sup>(1,4,7)</sup>.

#### 4.3.1. Personal

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

Para ello es necesario impartir formación adecuada en técnicas asépticas, control de las condiciones ambientales del área de trabajo, manejo de equipos y materiales, cálculos de dosificación, técnicas de manipulación, medidas higiénicas, vestuario en el área de

trabajo y otras medidas generales. La técnica de trabajo de cada una de las personas que intervienen debe ser evaluada de forma periódica.

#### 4.3.2. *Atuendo protector*<sup>(6,8,9)</sup>

Durante la preparación el personal debe llevar la ropa adecuada con el fin de evitar la contaminación, preservar la asepsia de las MIV y protegerse a sí mismo de contaminaciones por parte del medicamento en el caso de citotóxicos.

De acuerdo con esto durante la manipulación el personal debe llevar bata desechable con puños elásticos, (de material no poroso y no productor de partículas) y guantes quirúrgicos, recomendándose también el empleo de mascarilla. Las joyas de las manos y dedos deben retirarse. Las prendas de vestuario de protección (bata, guantes, mascarilla) no deben ser utilizados fuera del área de preparación y serán sustituidos cada vez que se abandone dicha área.

Los guantes deben ser sustituidos de forma regular y siempre que ocurra una rotura, contaminación o pinchazo accidental.

En el caso de citotóxicos, el material de los guantes presenta una permeabilidad variable, que depende del tipo de citotóxico, del tiempo de contacto y del grosor del guante. La protección de la piel es especialmente importante ya que algunos agentes son irritantes o vesicantes, o incluso pueden ser absorbidos a través de la piel. No hay un material que se considere superior a otro, recomendándose guantes quirúrgicos de látex que sean de un grosor suficiente o la utilización de 2 pares superpuestos. Se recomienda cambiar los guantes cada hora de trabajo, e inmediatamente cuando se contaminen o se produzca una rotura o pinchazo.

#### 4.3.3. Manipulación

Antes de iniciar la preparación, en la fase de recogida de medicamentos y materiales, debe comprobarse la integridad de los envases, la caducidad y la presencia de posibles defectos.

Una vez seleccionados los productos necesarios, deben retirarse de sus envases exteriores, con el fin de introducir dentro del área de trabajo, la menor cantidad posible fuentes de contaminación. La superficie de las ampollas, viales y cierres de los contenedores deben desinfectarse con una gasa empapada en alcohol de 70° antes de introducirlos en la CFL. El resto de los

materiales se situarán en condiciones estériles, retirando previamente el envase exterior (jeringas, agujas, equipos de infusión...).

La CFL debe ser limpiada y desinfectada de forma regular con agua y un agente jabonoso antiséptico que sea apropiado para el acero inoxidable. Antes de iniciar cualquier manipulación debe además desinfectarse con alcohol de 70°.

La colocación de los medicamentos y materiales dentro de la CFL debe ser tal que no interrumpa la circulación del aire entre los filtros HEPA y los mismos. Todas las operaciones deben realizarse al menos a 15 cm del extremo frontal de la CFL.

Antes, durante y después de la preparación de MIV se deben realizar chequeos para garantizar la identificación y comprobar las cantidades de los aditivos y soluciones IV empleados. Al final de la preparación el chequeo se debe realizar sobre los envases vacíos comprobando la identidad y el número de unidades utilizadas en cada preparación, así como sobre la MIV preparada, comprobando su integridad, ausencia de partículas (visor de partículas), color apropiado, ausencia de turbidez y volumen de la solución final, así como los datos identificativos de la etiqueta.

#### 4.3.4. Manipulación de citostáticos<sup>(5,8,9,10)</sup>

Los citotóxicos poseen potencial carcinogénico, mutagénico y/o teratogénico. Además, el contacto directo con ellos puede producir irritación de la piel, de los ojos o mucosas, o incluso debido a la actividad vesicante de algunos de ellos, ulceración y necrosis de los tejidos. Por lo tanto durante la manipulación deben mantenerse una serie de condiciones para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado. El riesgo de exposición durante la manipulación deriva de la generación de aerosoles, vertidos y contaminaciones.

Dadas las características de estos medicamentos deben existir manuales de procedimiento específicos para la preparación y manipulación de los mismos.

El personal del Servicio de Farmacia relacionado con la preparación de citotóxicos debe conocer estos manuales y realizar todas las operaciones de acuerdo con las especificaciones en él reflejadas según sus funciones y nivel de responsabilidad.

Dicho personal debe ser formado acerca de los riesgos y precauciones en el manejo de estos medicamentos y recibir adiestramiento en las técnicas de ma-

nipulación correctas, así como en el uso de material de protección.

Por motivos de seguridad debe evitarse que las personas embarazadas o con lactancia materna intervengan en la manipulación de estos medicamentos.

El farmacéutico es responsable de mantener una documentación actualizada sobre manipulación correcta, tratamiento de desechos, toxicidad, tratamiento de la exposición aguda, inactivadores químicos, estabilidad y compatibilidad. Dicha información debe abarcar no sólo los citotóxicos comercializados, sino también aquellos que se encuentran en fase de investigación clínica en el hospital.

Durante la manipulación deben emplearse las técnicas correctas tanto para el mantenimiento de las condiciones asépticas como para proteger al personal a la exposición de citostáticos:

- La preparación se llevará a cabo en Cabina de Seguridad Biológica de flujo laminar vertical Clase II tipo B en ambiente controlado. Se recomienda que estas cabinas deben estar funcionando durante las 24 del día, con el fin de prevenir que los aerosoles y vertidos generados durante la preparación y depositados en la bandeja inferior de la CFL puedan recircular cuando se vuelve a encender la CFL y vuelve a recircular el aire.
- Se recomienda situar en la zona de trabajo de la CFL un paño absorbente estéril con cubierta plástica, con el fin de absorber y facilitar la recogida de posibles derrames. Dicho paño debe ser sustituido siempre que haya una contaminación y al final de cada sesión de trabajo.
- Durante la manipulación se debe mantener una técnica adecuada orientada a mantener la esterilidad del medicamento y a prevenir/minimizar la formación de contaminantes.
- El personal involucrado en la preparación debe tener experiencia en condiciones de manipulación y en cálculos de dosis.
- Todos los medicamentos y materiales a utilizar deben situarse dentro de la CFL (encima del paño absorbente) siguiendo las mismas instrucciones que para las MIV, así como un contenedor especial para recoger los viales, ampollas y material utilizado (jeringas, agujas...).
- Las jeringas y equipos de infusión deben tener conexiones Luer-Lock debiendo asegurarse de que todas las conexiones son seguras.

- Las jeringas deben tener la capacidad suficiente para el volumen del medicamento a preparar y con el fin de no correr el riesgo de que el embolo se separe del cuerpo de la jeringa.
- El contenido en la parte superior y en el cuello de las ampollas debe ser eliminado antes de su apertura. Para esta se empleará una gasa estéril de modo que los posibles vertidos accidentales durante la maniobra sean retenidos en la gasa, así como para evitar accidentes (cortes, contaminación...).
- Debe evitarse la presencia de presión positiva o negativa tanto en los viales como en las jeringas.
- Como protección adicional del manipulador, se recomienda emplear filtros de venteo (0,22  $\mu\text{m}$ ) para evitar los aerosoles que se pueden formar durante la manipulación de los viales.
- En el caso de citotóxicos para administración en perfusión IV se recomienda conectar el equipo de infusión adecuado a la solución IV dentro de la CFL y purgar el equipo con la solución intravenosa antes de añadir el medicamento. Ello permite la dispensación listo para administrar y disminuye el riesgo de contaminación del personal responsable de la administración.
- Una vez finalizada la preparación, esta debe ser identificada mediante la etiqueta identificativa y situar el preparado dentro de un envase transparente con posibilidad de sellado o cierre de cremallera, con el fin de reducir el riesgo de contaminación durante su transporte y almacenamiento.
- Para el transporte se situarán dentro de una bolsa con asas y cierre de cremallera, advirtiendo en el exterior que contiene citostáticos.
- Los excesos de medicamento deben mantenerse dentro de los viales originales, bien para su utilización posterior si es posible para facilitar el aprovechamiento máximo del medicamento, o para ser desechado sin riesgos. En el caso de ampollas el exceso a desechar se debe situar en un vial vacío estéril.
- Una vez finalizada la preparación todos los materiales contaminados (guantes, bata, jeringas, agujas, viales, ampollas...), así como los excesos de medicamento no aprovechados, deben situarse en contenedores rígidos especiales para material biopeligroso situados dentro de la CFL. Estos contenedores posteriormente se sellarán y se tirarán en contenedores mayores situados fuera de la CFL que serán recogidos por el personal de limpieza para su tratamiento adecuado con el fin de evitar exposiciones y contactos accidentales.

- En el caso de contacto accidental con la piel, la zona afectada debe lavarse con agua y jabón. Si el contacto es con los ojos, deben lavarse con abundante agua durante al menos 15 minutos y posteriormente acudir al médico para que evalúe la posible afectación.

## 5 DISPENSACIÓN DE MIV

### 5.1. Marco legal

Dentro del Capítulo IV, Del uso racional de los medicamentos en la atención hospitalaria y especializada de la ley del medicamento, los artículos 91.2.a y 91.2.b establecen como competencia de los Servicios de Farmacia el garantizar y asumir la responsabilidad técnica del sistema de “dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros, para tratamientos extrahospitalarios que requieran particular vigilancia, supervisión y control”. Asimismo, se señala como función del farmacéutico el “establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos”<sup>(11)</sup>. Con esta base, la FEF desarrolló unas normas que con el carácter de recomendación, tratan de interpretar la legislación vigente con relación al control y distribución de medicamentos en los hospitales. En dichas recomendaciones la SEFH hace referencia a la conveniencia de la centralización en el Servicio de Farmacia de la preparación de las mezclas estériles y de medicamentos citostáticos y aconseja la organización de circuitos de petición, dispensación y distribución de las mezclas intravenosas elaboradas. De este modo, el farmacéutico “podrá asumir la responsabilidad de la preparación en condiciones adecuadas de esterilidad, correcto etiquetado, almacenamiento y distribución”<sup>(12)</sup>.

El artículo 85.2. de la ley del medicamento, establece además que “las recetas y órdenes hospitalarias de dispensación deberán contener los datos básicos de identificación de prescriptor, paciente y medicamentos”. Esta dispensación con receta, ya establecida como norma general en el artículo 31, se hace especialmente necesaria en el caso de las mezclas intravenosas y de los medicamentos citostáticos por las peculiaridades que conlleva este tipo de medicamentos y porque facilitará el seguimiento de la terapéutica del paciente de una forma individualizada así como el desarrollo de programas de intervención y atención farmacéutica.

## 5.2. Dispensación de medicamentos citotóxicos IV

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

- Envasado unitario e individualizado, garantizando la correcta identificación del paciente (nombre y apellidos, nº de historia, ubicación, servicio) y de la composición de la mezcla (principio activo, dosis, vehículo tipo y volumen, fecha, hora, vía y forma de administración, fecha de fabricación, condiciones de conservación y caducidad).
- Acondicionamiento adecuado de manera que la mezcla preparada se dispense lista para su uso (equipos de infusión).
- La dispensación cubrirá un periodo máximo de 24 horas.
- En el Servicio de Farmacia se registrará la medicación dispensada para cada paciente.

En cualquier caso, sería deseable la existencia de un procedimiento normalizado de trabajo para la dispensación de medicamentos citostáticos de administración parenteral. Dicho procedimiento debe establecer como mínimo los siguientes pasos<sup>(4,7,8,15)</sup>:

- Validación de la dispensación: antes de proceder a la dispensación se debe contrastar frente a los listados de preparación, la correcta identificación de todas las MIV preparadas y la concordancia con la prescripción médica. Se debe verificar además el correcto acondicionado exterior de la preparación de acuerdo con el punto 3.6. de los Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service (QuapoS 2000): envase estanco, irrompible y con dispositivo de cierre que minimice el riesgo de contaminación en caso de accidentes o derrames durante el transporte y almacenamiento y que garantice la protección del personal que los transporta; etiqueta en la bolsa exterior con la advertencia “medicamentos citostáticos”.
- Circuito específico de distribución: con el fin de evitar accidentes o almacenamientos en condiciones inadecuadas, los citotóxicos son dispensados de forma separada al resto de los medicamentos. En este caso la

dispensación a la unidad correspondiente se realiza poco antes de la hora de administración, debiendo seguirse los mismos controles que en el párrafo anterior. Es aconsejable que el transporte lo realice personal del propio Servicio de Farmacia (celador del servicio) o personal debidamente instruido de las unidades donde se van a administrar, con el fin de observar el cumplimiento de las precauciones idóneas durante el mismo.

- Confirmación de la recepción: la dispensación se realizará a cada unidad de hospitalización o atención ambulatoria, acompañando cada MIV de una hoja identificativa (con copia) donde consten los datos de identificación del paciente y de la MIV, de forma que la enfermera de la unidad que recibe el tratamiento, compruebe que estos son correctos, firmando su recepción y devolviendo la copia firmada al servicio de Farmacia para su archivo y comprobaciones posteriores del proceso de dispensación.

## 6 CONTROL DE CALIDAD

### 6.1. Concepto de calidad clínica<sup>(7,14-16)</sup>

En una de las últimas definiciones de Donabedian, ésta se entiende como la “obtención del máximo beneficio para el usuario mediante la aplicación del conocimiento y tecnología más avanzada, tomando en cuenta los requerimientos del paciente así como las capacidades y limitaciones de recursos de la institución, y de acuerdo con los valores sociales imperantes”. Por su parte la Oficina de Evaluación de Tecnología (OTA) considera la calidad en el cuidado sanitario como “el grado en el que, de acuerdo con el estado actual de los conocimientos, el proceso del cuidado directo al paciente incrementa la probabilidad de obtención de resultados deseables para el mismo y reduce la probabilidad de obtención de resultados no deseables”.

Adaptando estos conceptos a una Unidad Centralizada de preparación de citostáticos, según recogen Carjarville y Tamés en su Guía de manejo de medicamentos citostáticos (2002), para Shaw el objetivo del control de calidad sería garantizar que los agentes antineoplásicos son adecuadamente formulados, preparados y etiquetados, que mantienen un adecuado nivel de esterilidad, que son manipulados de una forma segura y costo-efectiva, y suministrados al paciente en el momento adecuado para su administración. Para estos autores esta definición, formulada en el año 1988 debería

hoj ser actualizada con la medida de resultados obtenidos y el establecimiento de programas de mejora continua.

## 6.2. Gestión de la calidad<sup>(9,16)</sup>

Las nuevas tendencias en los sistemas de salud conceden prioridad al establecimiento de protocolos normalizados de trabajo y la evaluación continua de su cumplimiento como métodos de mejora de la práctica asistencial. Cada empresa o institución debe disponer de un programa de garantía de la calidad asistencial adecuado a sus propias necesidades y que en el caso de las Unidades Centralizadas de Citostáticos debe abarcar tanto los aspectos técnicos como la gestión de la calidad global del proceso preparación-conservación-dispensación-administración-seguimiento terapéutico, incluyendo la medida de sus resultados (indicadores).

### 6.2.1. Procedimientos normalizados de trabajo

La estandarización de los procesos conlleva una mejora de la calidad de los resultados. En la "Guía de gestión de los servicios de farmacia hospitalaria" editada por el Instituto Nacional de la Salud en 1997 y que puede consultarse en la página web de la FEF, se recomienda expresamente para el área de elaboración y para productos citotóxicos, la disponibilidad de protocolos escritos sobre preparación, administración, extravasación, contaminación y eliminación de residuos<sup>(17)</sup>.

Por tanto, las Unidades Centralizadas de Citostáticos deben disponer de procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que deben ser difundidos entre el personal adscrito a la Unidad. Es conveniente su actualización anual, y toda modificación debe comunicarse a las personas implicadas en el proceso.

Una mención especial en este apartado merece la prevención de los errores de medicación, pues en el caso de los citostáticos un error en la preparación y/o administración puede tener consecuencias graves o fatales. Estos errores potenciales pueden minimizarse con la existencia de PNTs. Otras medidas dirigidas a evitarlos incluyen<sup>(9)</sup>:

- Educación del personal sanitario: formación específica (preparación, dispensación, transporte, administración); información de nuevos citostáticos incluidos

en la GFT; sesiones conjuntas con facultativos y enfermería.

- Comprobación de las dosis prescritas: cálculo independiente por diferentes personas, límites de dosificación (dosis, tiempos, vías).
- Estandarización de la prescripción: incluir datos de peso y/o superficie corporal, no emplear abreviaturas ni acrónimos, especificación del protocolo, fechas de prescripción y administración, indicar claramente si la dosis se prescribe por administración, día o ciclo completo así como el intervalo de dosificación y la vía, precaución en el uso de decimales y unidades de medida, etc.
- Elaboración de las hojas de trabajo: doble chequeo, informatización.
- Educación al paciente: información sobre el medicamento administrado, dosis habitual y prescrita, prevención y tratamiento de posibles efectos adversos.
- Comunicación fluida entre los diferentes profesionales sanitarios implicados.

En definitiva, el establecimiento de PNTs que definen con claridad las fases, responsabilidades y actividades dentro del circuito resulta una vía efectiva para la prevención de los errores en quimioterapia. Es aconsejable que en la elaboración de estos procedimientos colabore un equipo multidisciplinar y que sean aprobados de forma institucional<sup>(16)</sup>.

### 6.2.2. Control de calidad: aspectos técnicos<sup>(7,9,16,18)</sup>

La evaluación de la calidad de una Unidad Centralizada de preparación de citostáticos debe tener en cuenta:

- a) Validación de la cabina de seguridad biológica: periodicidad anual (mínima) y siempre que cambie su localización:
  - Eficiencia del filtro HEPA y nº de horas de trabajo.
  - Contaje de partículas no visibles.
  - Mediciones anemométricas (medida trimestral de la velocidad del aire, medida en toda la superficie de flujo laminar).
  - Intensidad luminosa y nivel de ruido en la zona de trabajo.
  - Test de humo (verificación de la eficacia de la barrera de presión protectora y detección de posibles fugas en el filtro).



- Revisión eléctrica (motores, componentes electrónicos).
- b) Control ambiental: evaluación cada 3-6 meses del contenido microbiano del ambiente.
- c) Revisión del funcionamiento de frigoríficos y congeladores.
- d) Revisión del funcionamiento de los sistemas de tratamiento del aire.
- e) Validación del procedimiento de trabajo aséptico: periodicidad semestral. Se realizará un test de simulación del proceso, siguiendo la misma técnica de una preparación normal, pero empleando como producto de trabajo un medio de cultivo microbiológico líquido, en el que se evaluará más tarde el crecimiento microbiano que en caso de no producirse indicará que la técnica de preparación empleada es aséptica y adecuada. Si tras la incubación se produce crecimiento será necesario volver a evaluar el proceso, establecer medidas correctoras y repetir el test. Otro tipo de test emplea en lugar de medios de cultivo, ampollas y viales que contienen una sustancia conocida medible y cuantificable fácilmente (fluoresceína), analizándose al final del proceso los guantes del manipulador y la superficie de la cabina.
- f) Validación del producto final: inspección visual, transparencia, ausencia de partículas y comprobación del color habitual de la mezcla final. Puesto que en la práctica habitual resulta imposible el control de calidad de cada preparación individual, deben establecerse alternativamente controles y simulaciones periódicas que garanticen la ausencia de partículas, contaminantes microbiológicos y pirógenos en las preparaciones elaboradas. Al partir de productos libres de pirógenos, estos deben lógicamente estar ausentes en la preparación final, siempre que no se produzca contaminación microbiana durante la manipulación.
- g) Control del personal manipulador: es aconsejable la existencia de un registro del tiempo de exposición del manipulador, fármacos que manipula, incidentes o exposiciones accidentales y medidas de precaución tomadas. La realización rutinaria de pruebas al personal manipulador resulta controvertida por la falta de selectividad de algunas de estas pruebas. Es recomendable el control analítico rutinario, con especial cuidado en las alteraciones que podrían derivarse del manejo de citostáticos (cutáneas, alérgicas, hepáticas, sanguíneas, etc.).

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

### 6.2.3. Calidad del proceso: indicadores de calidad

La realización de evaluaciones periódicas resulta imprescindible para hacer posible la comparación con los estándares establecidos. Respecto a estos estándares S. Ibáñez et al. (1998) proponen en la Revista de Calidad Asistencial (Sociedad Española de Calidad Asistencial) los siguientes<sup>(19)</sup>:

Criterios y estándares en la manipulación de citostáticos

#### 1. Estructura

- Área de trabajo específica para la reconstitución de citostáticos (100%).
- Cabina de flujo laminar vertical tipo II-B (100%).
- Controles periódicos de los sistemas de protección (100%).

#### 2. Protección ambiental y del manipulador

- Normas de almacenamiento para evitar roturas (100%).
- Protocolo de actuación en caso de contaminación por rotura (100%).
- Manipulación en cabina de flujo laminar vertical tipo II.B (100%).
- Protocolo de actuación en caso de derrame (100%).
- Kit de neutralización de derrames (80%).

#### 3. Técnica de preparación

- Normas de reconstitución de citostáticos (100%).
- Normas de procedimiento de trabajo en cabina de flujo laminar vertical (100%).
- El farmacéutico responsable revisará la prescripción (70%).
- La preparación se realizará por personal cualificado, debidamente entrenado (100%).
- Control de dosis y composición de las mezclas elaboradas (100%).

- Cumplimiento de los requisitos de mezclas intravenosas (100%).
- Registro de los citostáticos preparados (100%).
- Revisiones médicas periódicas de los manipuladores (100%).

#### 4. Utilillaje

- Recipiente de recogida de restos de citostáticos en la campana (100%).
- Guantes y batas adecuados para la protección del manipulador (100%).

#### 5. Tratamiento de residuos

- Sistema de recogida y tratamiento de residuos (100%).

#### 6. Dispensación de citostáticos

- Individualizada, etiquetada por paciente, dosis y vía de administración (100%).
- Etiqueta identificativa de peligro (100%).

- Protección durante el transporte para evitar roturas (100%).

Por su parte, el Instituto Nacional de la Salud hizo publica también en el año 1998, la *Guía para la evaluación y mejora de los Servicios de Farmacia Hospitalaria* que se puede consultar en la página web de la FEF. En ella se definen para las diferentes áreas y subáreas de trabajo, tres niveles de complejidad creciente (nivel III, II y I). Para estos niveles se establecen a su vez una serie de ítems los cuales se agrupan en tres categorías ponderadas: (a, 45%) implantación, (b, 35%) actividad y (c, 20%) calidad. De esta forma la suma de los puntos conseguidos en cada ítem permite calcular una puntuación final en cada nivel, constituyendo un sistema de evaluación ponderada<sup>(20)</sup>. Dentro de la actividad Elaboración, en el área Citotóxicos se considera:

Guía para la evaluación y mejora de los servicios de Farmacia Hospitalaria. Instituto Nacional de la Salud.

	Nivel III	Nivel II	Nivel I
A (45%)	Existen normas escritas para la prescripción, preparación y administración de medicamentos citotóxicos, incluyendo normas escritas para las extravasaciones. Existe una zona diferenciada para su preparación, siendo imprescindible una campana de flujo laminar vertical. La preparación de los medicamentos necesarios para todos los pacientes dependientes del hospital está centralizada en el Servicio de Farmacia.	Existe un programa informático que permite el registro de la prescripción de forma individualizada. La preparación de los medicamentos citotóxicos para todos los pacientes dependientes del hospital está centralizada en el servicio de Farmacia.	El programa informático permite integrar la preparación de citotóxicos en el perfil farmacoterapéutico del paciente.
B (35%)	Existe un registro manual de las preparaciones realizadas.	Los registros permiten la asignación de costes por centro de coste o GFH y paciente.	Los registros permiten la asignación de costes por GRD.
C (20%)	Se ha establecido un procedimiento de control y validación de todos los aparatos e instalaciones utilizadas.	Existen protocolos de administración de terapia coadyuvante, como mínimo en dos áreas farmacoterapéuticas en las que participa el Servicio de Farmacia.	El Servicio de Farmacia participa en el seguimiento clínico del paciente sometido a terapia con citotóxicos.

A partir de estos estándares de referencia, se establecerán unos indicadores de calidad que pueden ser<sup>(7,9,15-16,20-22)</sup>:

### 1) *Técnicos:*

- Cumplimiento de la revisión de la preparación: nº de tratamientos revisados.
- Manipulación de citostáticos:
  - Nº de citostáticos con la dosis correcta.
  - Nº de citostáticos reconstituídos en el disolvente adecuado.
  - Nº de citostáticos que cumplen los requisitos de mezclas intravenosas.
  - Nº de citostáticos con la etiqueta debidamente cumplimentada.
  - Nº de revisiones médicas periódicas de manipuladores.
- Estructura y vestuario:
  - Fecha y nº de controles periódicos de cabina
  - Fecha y nº de controles ambientales.
  - Nº de revisiones del vestuario y material de protección utilizado.
- Dispensación y distribución.
  - Tiempo transcurrido desde la solicitud del tratamiento al Servicio de Farmacia y su dispensación.
  - Índice de errores en el envío de tratamientos (ubicación/servicio).
- Recogida y tratamiento de residuos:
  - Nº de derrames correctamente tratados.
  - Nº de citostáticos no utilizados devueltos a farmacia.

### 2) *Terapéuticos:*

- Programas específicos de atención farmacéutica en quimioterapia.
- Protocolos de terapia coadyuvante en los que colabora el Servicio de Farmacia.

Por último y en relación con la garantía de calidad son de especial interés:

- Las ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products<sup>(4)</sup> publicadas por la American Society of Health-System Pharmacists en el año 2000 en la revista American Journal of Health-System Pharmacists y en la que clasifica los productos estériles en tres niveles de riesgo para al paciente, definiendo a continua-

ción para los tres niveles estándares para políticas y procedimientos de trabajo, educación, entrenamiento y evaluación del personal, manipulación y almacenamiento dentro y fuera del Servicio de Farmacia, equipo y utillaje, técnicas asépticas de preparación, procesos de validación, etiquetado, caducidad, documentación y validación del producto final.

- Quapos 2000: Quality Standars for the Oncology Pharmacy Service<sup>(13)</sup>. Elaboradas por el grupo alemán de la ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) y parte de la recientemente constituida ESOP (European Society of Oncology Pharmacy, delegación europea de la ISOPP), recoge estándares de calidad en relación con el personal, equipamiento, fabricación, validación de la técnica aséptica, colaboración con el servicio y unidades de Oncología y a tención farmacéutica.

## 7 DOCUMENTACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA UMIV

El farmacéutico responsable de la UMIV y preparación de citotóxicos debe emitir periódicamente un informe de actividad con el fin de reflejar la carga de trabajo, las características de las preparaciones llevadas a cabo, optimizar la utilización de recursos y la organización del trabajo.

Dicho informe debe reflejar diaria, mensual y anualmente los siguientes datos:

- Número de mezclas diario y por grupos de aditivos (antibióticos, citotóxicos, otros medicamentos).
- Número total de mezclas, media diaria y máximo diario.
- Número de mezclas y pacientes por servicio, indicando tipo de asistencia (ambulatorio o ingresado).
- Número total de pacientes atendidos y por tipo de mezcla.
- Número de ciclos de quimioterapia preparados por Servicio y por tipo de asistencia del paciente (ingresado, ambulatorio).

## 8 FARMACOTECNIA DE UNIDADES NUTRIENTES PARENTERALES

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.

La elaboración de Unidades Nutrientes 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.

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 coste-eficiente. Entre las complicaciones más graves que se pueden presentar cabe destacar:

- La embolia pulmonar o distress respiratorio relacionado con la presencia de precipitados de fosfato cálcico.
- Errores en los cálculos de la concentración y cantidades de los componentes, pudiendo originar alteraciones metabólicas o electrolíticas, o flebitis relacionada con su osmolaridad.
- Complicaciones infecciosas relacionadas con la rotura de las condiciones de asepsia durante su preparación.
- Complicaciones relacionadas con la omisión/exceso de algún componente, o bien por pérdida de la estabilidad de alguno de ellos durante el periodo de conservación.

De este modo en la preparación de UNP 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 hasta la administración al paciente<sup>(23)</sup>.

Según las directrices de la A.S.P.E.N. los aspectos a controlar comprenden los siguientes procesos<sup>(24)</sup>:

- 1) Formulación/prescripción de las UNP
- 2) Condiciones de preparación
- 3) Estabilidad y compatibilidad de los componentes
- 4) Filtración
- 5) Identificación

Todos estos procesos deben estar perfectamente definidos en el manual de procedimientos para la elaboración de UNP.

### 8.1. Formulación/prescripción de las UNP<sup>(23,24,25)</sup>

Las UNP deben estar diseñadas para cubrir los requerimientos individuales de cada paciente, garantizando que las cantidades y concentración de los componentes son adecuadas teniendo en cuenta el tipo de paciente (adulto o pediátrico) y la situación clínica del mismo.

En todo caso es responsabilidad del farmacéutico validar que la composición de cada unidad nutriente es adecuada para el paciente teniendo en cuenta los rangos habituales de aporte y requerimientos, así como en situaciones especiales. Los rangos habituales están basados en los conocimientos del metabolismo, en los estados de salud y enfermedad, y en la estabilidad, compatibilidad, condiciones de administración (periférica o central) y en los requerimientos clínicos.

En algunos hospitales es habitual la formulación de una serie de nutriciones estándar orientadas a pacientes sin alteraciones importantes de la función orgánica. Estas tienen las ventajas de un menor riesgo de errores en el momento de la prescripción, además de que pueden ofrecer una mayor garantía de un aporte equilibrado y las condiciones de compatibilidad de los componentes están más controladas, siempre teniendo en cuenta que están diseñadas para cubrir los requerimientos nutricionales de este tipo de pacientes.

En los hospitales en los que se requiere que la prescripción de UNP sea actualizada de forma completa diariamente puede existir un mayor riesgo de error en la formulación y en la transcripción. La validación del farmacéutico debe ir orientada a prevenir este tipo de errores. Para ello es útil comparar la prescripción de cada día con la del día anterior, de modo que la identificación de desviaciones importantes en las cantidades sin una causa conocida, desencadene un proceso de comprobaciones en orden a prevenir/evitar complicaciones. Es recomendable que se exista un modelo de hoja de prescripción que contenga información básica sobre identificación del paciente, diagnóstico e indicación de la Nutrición Parenteral, e identificación del aporte energético, volumen y macro y micronutrientes, indicando las unidades de medida o dosificación de cada uno de ellos, de modo que se

prescriba de modo uniforme y se minimizen los errores en los cálculos.

La validación del fármaco debe incluir no sólo la revisión de los requerimientos prescritos (aporte calórico, volumen, macro y micronutrientes), sino la compatibilidad de sus componentes en las cantidades prescritas, así como con aquellos medicamentos que pudieran ir incluidos en la nutrición parenteral (insulina...) de forma que sea una formulación equilibrada, segura y apropiada para el paciente. Actualmente existen programas informáticos, desarrollados por laboratorios farmacéuticos, que facilitan la identificación de formulaciones apropiadas desde el punto de vista de la compatibilidad y poseen sistemas de alerta ante la introducción de cantidades fuera de los rangos aceptables. En algún caso estos programas permiten obtener un informe detallado diario de todos los componentes de la nutrición realizada a ese paciente para ser incorporado en la historia clínica incluyendo además la valoración de su estado nutricional y la incidencia de complicaciones.

## 8.2. Preparación de la nutrición parenteral

Una vez que la formulación ha sido validada, el siguiente paso es la preparación de las unidades nutrientes. Dicho proceso no está exento de complejidad y debe realizarse bajo supervisión directa del farmacéutico, siguiendo unas directrices establecidas tanto para garantizar su compatibilidad y estabilidad como las condiciones de asepsia y esterilidad.

El proceso de preparación en sí mismo consta de las siguientes fases:

### 8.2.1. Preparación y selección de los componentes y materiales necesarios

Debe existir un modelo normalizado de hoja de trabajo en la que consten los datos de identificación y localización del paciente, la fecha de administración y los componentes individuales con las cantidades correspondientes necesarias para la preparación de la NP. Dicho documento se empleará para la selección y recogida correcta de todos los productos y materiales necesarios, así como de hoja informativa de metodología de elaboración. Dicho documento de trabajo deberá ir firmado por el farmacéutico que ha validado la nutrición y al finalizar la preparación de la misma por el técnico o enfermera que ha realizado el proceso.

Entre la selección de los materiales cabe destacar que estos incluyen:

- Equipos de transferencia, adaptados a la bolsa seleccionada.
- Bolsa o contenedor final de la NP, se recomienda el empleo de bolsas de plástico EVA, por su menor permeabilidad al oxígeno y multicapa en el caso de que las NP contengan micronutrientes.
- Jeringas y agujas necesarias para adicionar electrolitos, vitaminas y oligoelementos.
- Equipo de infusión que será conectado a la bolsa al finalizar su preparación y cuya selección dependerá del tipo de bomba a utilizar para la infusión de la NP.
- Bolsa exterior fotoprotectora, para preservar la NP de la luz UV hasta el final de su administración.

### 8.2.2. Metodica de elaboración<sup>(24,27)</sup>

Debe entenderse que todas las condiciones de manipulación en cabina de flujo laminar clase 100 recogidas en el punto 4.3.3. son de aplicación en este caso, salvo aquellos aspectos específicos que se refieran al medicamento citostático.

El proceso de preparación o llenado de la bolsa de NP se puede realizar de forma manual o mediante procesos automáticos de llenado. Tanto en un caso, como en el otro debe estar perfectamente definido el orden de mezclado de los diferentes componentes ya que este punto es crucial para evitar incompatibilidades entre ellos y garantizar la seguridad y efectividad de la mezcla.

En general se recomienda mezclar primero las soluciones de aminoácidos y glucosa. A esta mezcla se le añaden los electrolitos y oligoelementos, teniendo en cuenta que el calcio se añadirá al final y nunca de forma consecutiva con el fosfato. Entre los electrolitos se recomienda añadir primero los cationes monovalentes (sodio, potasio), a continuación el fosfato y el magnesio, y por último el calcio. La emulsión lipídica se incorpora a la mezcla de aminoácidos, glucosa, electrolitos y oligoelementos, con el fin de reducir el riesgo de desestabilización de la emulsión por los cationes divalentes. Finalmente se incorporaran las vitaminas.

Los límites precisos de macronutrientes que pueden mezclarse sin que se altere la emulsión lipídica no están claramente definidos. Para aumentar la seguridad de las mezclas se recomienda una concentración final de aminoácidos superior al 2,5% y que la relación amino-

ácidos básicos/ácidos sea mayor que 1,5. La concentración final de glucosa debe oscilar entre 10-23%. Respecto al pH final debe oscilar entre 5 y 6: un pH ácido 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.

La SENPE (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral) en el documento de consenso sobre preparación de mezclas de nutriciones parenterales recomienda seguir las siguientes directrices en el llenado manual<sup>(26)</sup>:

### Método A:

- A.1. Soluciones de aminoácidos + fuente de fosfato
- A.2. Soluciones de glucosa + resto de aportes por este orden:

- Glucosa + vitaminas.
- Glucosa + cationes monovalentes (Na y K).
- Glucosa + oligoelementos (tener en cuenta que si contienen hierro, la carga trivalente puede desestabilizar la emulsión y que no se podría añadir conjuntamente con las vitaminas).
- Glucosa + cationes divalentes (Ca, Mg).  
(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.

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

### Método B:

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

- B.1. Añadir el fosfato a la glucosa y el calcio a los aminoácidos en primer lugar. Distribuir los otros aportes en los frascos restantes.
- B.2. Realizar la mezcla añadiendo primero el fosfato, seguido de 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 calcio y el fosfato de forma secuencial. Agitar la solución y observar la posible aparición de precipitados.
- B.3. A continuación añadir los preparados nutrientes coloreados (vitaminas) y por último la emulsión

lipídica, invirtiendo la bolsa varias veces para conseguir la homogeneidad de la mezcla.

En general, no es recomendable añadir medicamentos a la mezcla de nutrición parenteral, salvo en aquellos casos en que su compatibilidad y estabilidad esté claramente demostrada y existan suficientes datos que justifiquen la conveniencia de su administración en perfusión continua (ej.: insulina, ranitidina) considerando siempre la composición de la NP a la que se va a añadir el medicamento.

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. 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.

Los sistemas automáticos de mezclado son el resultado de los avances de la tecnología con el objetivo de aportar una mayor seguridad, eficiencia y precisión al proceso de preparación<sup>(28-31)</sup>. 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. 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.

Con el empleo de sistemas automatizados deben establecerse responsabilidades y requerimientos para su funcionamiento correcto. Estos requerimientos deben garantizar el nivel de precisión dentro de los límites del 5%, deben poseer 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 su parte el Servicio de Farmacia es responsable del uso y mantenimiento correcto de estos sistemas, debiendo tener en cuenta las siguientes consideraciones<sup>(29)</sup>:

- El acceso y uso de los mismos debe estar directamente supervisado por un farmacéutico responsable del área de elaboración o nutrición artificial. Debe determinarse el personal del servicio con acceso a su manejo, el cual deberá tener un grado de competencia previamente evaluado.
- La secuencia de transferencia de los componentes debe estar reflejada y garantizada en la documentación técnica del fabricante, no pudiendo alterarse sin autorización del farmacéutico.
- La precisión del sistema debe ser evaluada y calibrada periódicamente.
- Debe existir un sistema de control de calidad de las operaciones realizadas y del funcionamiento del sistema.

En la actualidad existen preparados comerciales estándar de mezclas “3 en 1” y bolsas bi- o tricompartmentales que mantienen separados por una membrana los macronutrientes, aminoácidos (con o sin electrolitos) y glucosa hasta el momento de la elaboración. Estos preparados agilizan la preparación manual, limitándose a añadir los micronutrientes y los lípidos siguiendo los mismos requisitos e instrucciones. En el caso de las tricompartmentales, contienen los 3 macronutrientes, aminoácidos, glucosa y lípidos que se mezclan en el momento de la elaboración, debiendo añadirse solamente los micronutrientes al final.

### 8.2.3. Esterilidad y condiciones de asepsia<sup>(4,24,25,32)</sup>

Dado que la Nutrición Parenteral debe ser 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 (principalmente *Candida albicans*). El origen de la contaminación puede estar bien en las condiciones ambientales (contaminación del aire y presencia de corrientes durante la elaboración) o en una manipulación no idónea. La A.S.P.H. incluye la

preparación de NP dentro de la categoría de riesgo 2 para preparaciones estériles. La complejidad de su preparación exige múltiples transferencias de volumen y aditivos, con sus correspondientes manipulaciones, aumentando el riesgo de contaminación.

Los requerimientos mínimos para su preparación aséptica incluyen:

- a) Disponibilidad de Cabina de Flujo Laminar (CFL) horizontal clase 100, situada en un espacio (sala) con condiciones parcialmente controladas (Clase 100.000). Si es posible lo óptimo es disponer de una sala con ambiente controlado (Clase 100).
- b) Las áreas críticas de trabajo deben desinfectarse frecuentemente. Las CFL deben desinfectarse antes y después de cada proceso de preparación con un agente adecuado.
- c) Los suelos y superficies del área controlada deben desinfectar al menos diaria y semanalmente, respectivamente.

### 8.2.4. Control de calidad de la Preparación

El control de calidad de las mezclas de nutrición parenteral debería seguir las directrices y recomendaciones de preparaciones estériles, pero dada la complejidad de este tipo de mezclas, estos deben adaptarse a las características de la nutrición parenteral y su proceso de preparación.

El control de calidad debe abarcar los siguientes aspectos<sup>(24,25,33,34)</sup>:

- *Evaluación del cumplimiento* de las normas de procedimiento en la elaboración de Nutriciones Parenterales.
- *Control visual*: cada formulación debe someterse a una inspección visual para detectar la formación o presencia de partículas contaminantes, así como la integridad de la emulsión. El objetivo es identificar partículas mayores de 50  $\mu\text{m}$ , así como signos de inestabilidad o incompatibilidad. Se debe inspeccionar la mezcla antes de añadir los lípidos, para facilitar la detección de partículas. Una vez añadidos los lípidos, el objetivo es observar la integridad de la emulsión y detectar cualquier inestabilidad de la misma.
- *Control gravimétrico*: el objetivo es controlar que el peso final de la bolsa de nutrición parenteral se encuentra dentro de un margen razonable respecto al peso calculado. Este proceso evalúa solo el peso final y

no de cada componente y se realiza con los métodos automatizados gravimétricos.

- *Control físico-químico*: la ASPEN recomienda medir de forma rutinaria la concentración final de glucosa en muestras aleatorizadas. Se pueden emplear métodos químicos para la determinación directa de la glucosa, o bien el análisis refractométrico, en este caso solo útil para las mezclas binarias.
- *Control microbiológico*: el riesgo de contaminación microbiológica de las nutriciones parenterales es bajo si se controlan las condiciones de preparación aséptica y ésta se realiza en una Cabina de Flujo Laminar. Las NP deben satisfacer los ensayos biológicos de esterilidad y de determinación de pirógenos de la Real Farmacopea Española para fluidos de gran volumen. Diariamente se deben tomar muestras de todas las nutriciones preparadas, y cultivar de forma aleatoria algunas de ellas por inoculación de una alícuota de la NP a un medio de cultivo para bacterias y hongos o bien mediante filtración de 50 ml de la NP y recogida posterior del filtro sobre una placa de agar-sangre. El método permite conocer la seguridad del procedimiento de trabajo en lo que se refiere a contaminación microbiológica aunque no permita a priori validar la esterilidad de una determinada unidad nutriente. El resto de las muestras se conservarán en la nevera, de modo que se pueda realizar un análisis microbiológico posterior en determinados casos en que interese determinar que la fuente de infección de un paciente pudiera ser la NP. Adicionalmente se deben tomar muestras de forma periódica del aire de la CFL, así como del aire de la sala donde se preparan las NP. El muestreo ambiental puede realizarse utilizando técnicas de sedimentación en placa. Se deben colocar en determinados puntos fijos de la sala así como en la CFL. La exposición debe realizarse dejando las placas de agar durante 2 horas impidiendo la entrada al área blanca durante el muestreo. Otra alternativa es utilizar un muestreador volumétrico ambiental recogiendo 1 m<sup>3</sup> de aire y sembrando posteriormente el filtro en una placa de agar sangre. El muestreo de superficies debe incluir los puntos críticos de la zona de CFL (esquinas laterales, bordes), puede realizarse mediante placas de contacto (un contacto durante 5 segundos con la superficie a estudiar) o bien mediante isopado con un isopo humedecido en solución salina recogiendo una superficie 4 x 4 cm. El control de guantes puede realizarse por contacto de los dedos sobre una placa durante 5 segundos y posterior culti-

vo. Estos controles habitualmente son coordinados por el Servicio de Medicina preventiva y se realizan con una periodicidad mensual o bimensual.

### 8.3. Estabilidad y compatibilidad de la nutrición parenteral

#### 8.3.1. Estabilidad

La estabilidad físico-química es uno de los problemas principales asociados a la preparación de NP. Especialmente ciertos aminoácidos, los lípidos y las vitaminas son más susceptibles a la degradación<sup>(24,25,27)</sup>.

La decoloración de los aminoácidos comerciales no suele estar asociada a efectos adversos. Sin embargo, para prevenir la oxidación de determinados aminoácidos, así como la decoloración, se deben mantener las soluciones en sus envases originales, protegidos de la luz, hasta el momento de su utilización. Asimismo, es recomendable proteger la solución con la mezcla final con una bolsa fotoprotectora hasta el final de su administración.

La reacción de Maillard, que se produce al reaccionar los aminoácidos con la glucosa, da lugar a una coloración amarillenta a 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. La presencia de oligoelementos puede ace-



lerar 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 NP que llevan adicionadas vitaminas, recomendándose un máximo de 24 horas.

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 ( $<0^{\circ}\text{C}$  o  $>30^{\circ}\text{C}$ ). 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 electrolitos 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, siendo el proceso reversible mediante agitación. 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  $\mu\text{m}$ . 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. 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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  y la presencia de glóbulos superiores a 5  $\mu\text{m}$  debe ser inferior o igual al 0,05%<sup>(29)</sup>.

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 son más estables que las que contienen solo LCT. Asimismo, las emulsiones de aceite de oliva son más estables que las de LCT de aceite de soja, posiblemente por la presencia de oleato sódico como emulsificante<sup>(35)</sup>.

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<sup>(36)</sup>:

- La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados 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.
- La introducción de aire dentro de la bolsa durante el proceso de preparación de la nutrición. Se recomienda utilizar envases no rígidos que no precisen la entrada de aire para su incorporación por gravedad, o bien realizar el llenado de la bolsa en atmósfera de nitrógeno.
- La presencia de bisulfito en algunas soluciones de aminoácidos, que 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.
- El material de la bolsa de la NP, siendo mayor la permeabilidad al oxígeno de las bolsas de material EVA monocapa. Actualmente se recomienda el empleo de bolsa multicapa, que presentan una menor permeabilidad.
- La exposición a la luz, ya que la presencia de la misma acelera la formación de peróxidos. Para evitarlo debe protegerse la bolsa durante la administración con una bolsa fotoprotectora.

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

### 8.3.2. *Compatibilidad*<sup>24,25)</sup>

Los principales riesgos de las incompatibilidades en las mezclas de nutrición parenteral se producen cuando se forman macroprecipitados mayores 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 electrolitos. 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 cálcico son menos reactivas que el cloruro cálcico.
- 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.

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 las condiciones de conservación de la NP se recomienda el almacenamiento una vez preparadas en condiciones de refrigeración y protegidas de la luz. Las mezclas sin oligoelementos y vitaminas presentan una mayor estabilidad en estas condiciones. Cuando se incorporan vitaminas se recomienda utilizar bolsas multicapa para aumentar la estabilidad. De forma orientativa puede estimarse una estabilidad de 5 días para una NP sin micronutrientes, de 2-3 días con vitaminas u oligoelementos, mientras que con vitaminas y oligoelementos se recomienda no almacenar.

Las condiciones de conservación durante la administración incluyen esperar a alcanzar la temperatura ambiente si se ha mantenido en nevera, agitar previamente la bolsa para homogeneizar y proteger de la luz durante la administración. No prolongar la administración más de 24 horas.

### 8.4. Filtración en línea

El empleo de filtros en línea durante la administración de la nutrición parenteral puede prevenir el paso de partículas, aire y gérmenes al organismo del paciente, recomendándose actualmente su empleo<sup>(24)</sup>.

Durante el proceso de elaboración se puede producir el paso de partículas materiales a la solución final, asimismo la formación de microprecipitados con partículas entre 5 y 20  $\mu\text{m}$ , que al pasar a la circulación sistémica pueden dar lugar a complicaciones pulmonares graves o a la oclusión del catéter venoso.

Como estándar se recomienda para el caso de mezclas ternarias el empleo de filtros de 1,2-5  $\mu\text{m}$ , capaces de retener partículas y microprecipitados, así como organismos tipo *Candida*. En el caso de mezclas binarias (sin lípidos), los filtros serán de 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ , capaces de retener también microorganismos en el caso de los de 0,2  $\mu\text{m}$ . Como estándar los de 1,2  $\mu\text{m}$  serían útiles para to-

do tipo de nutriciones. Se recomienda que estos filtros sean renovados cada 24 horas.

### 8.5. Identificación de las formulaciones de nutrición parenteral

Las etiquetas identificativas de las unidades nutrientes deben contener información relativa a<sup>(24,33)</sup>:

- Identificación del paciente: nombre, número de historia, localización y servicio.
- Identificación de la composición de la nutrición indicando:
  - Contenido calórico.
  - Volumen total.
  - Contenido de cada uno de los componentes base (aminoácidos, glucosa, lípidos). Se recomienda expresarlo en gramos en el volumen final. También se puede expresar en gramos/litro o concentración final.
  - Contenido de cada uno de los aditivos:
    - Electrolitos: miliequivalentes o milimoles totales, indicando los cationes (ej.: Na 80 mEq) y aniones (ej.: Cl 80 mEq) individualmente.
    - Polivitaminas: volumen del preparado estándar utilizado.
    - Oligoelementos: volumen del preparado utilizado.
    - Medicamentos: dosis o nº de unidades de dosificación adicionadas.
  - Vía de administración.
  - Velocidad de administración.
  - Fecha de administración y caducidad.
  - Condiciones de conservación hasta su administración.

Actualmente existen diferentes programas informáticos que crean de forma automática la etiqueta identificativa, al programar los datos del paciente y de la nutrición. Permiten además obtener automáticamente la hoja de elaboración así como un registro de los diferentes componentes utilizados con cada NP elaborada.

### 8.6. Documentación de la actividad de la Unidad de Nutrición

El farmacéutico responsable de la unidad de nutrición debe emitir periódicamente un informe de actividad con el fin de reflejar la carga de trabajo, las características de las nutriciones elaboradas, optimizar la

utilización de recursos y la organización del trabajo. Actualmente existen aplicaciones informáticas que permiten una obtención automática de estos indicadores.

Dicho informe debe reflejar mensual y anualmente los siguientes datos:

- Número de nutriciones parenterales preparadas.
- Número de nutriciones parenterales por servicio.
- Número de pacientes total y por servicios.
- Número pacientes por indicación.
- Coste medio de la NP por paciente.
- Estado nutricional final e incidencia de complicaciones (anual).
- Controles de la metodología de trabajo realizados.

En los últimos años los continuos desarrollos técnicos han contribuido a mejorar las condiciones de manipulación y de seguridad en la preparación de mezclas intravenosas y nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia. La implicación del Servicio de Farmacia junto con la colaboración de la industria en la búsqueda de la seguridad y eficacia de sus preparaciones estará orientada en los próximos años hacia un mayor beneficio en la atención del paciente y su calidad de vida.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero del Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. Borrás Almenar C, Pérez Peiró C, Jiménez Torres NV. Unidades de Terapia Intravenosa. En: Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral, 4ª ed., 34-61, Valencia 1999.
3. Fossa P. Unidad centralizada de mezclas intravenosas. En: Curso de Administración de Servicios Hospitalarios de la Clínica Universitaria: El Servicio de Farmacia, 465-85, Pamplona 1992.
4. American Society of Health System Pharmacists. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57:1150-69.
5. Idoate A. Unidad de reconstitución de citostáticos. En: Curso de Administración de Servicios Hospitalarios de la Clínica Universitaria: El Servicio de Farmacia 1992; 487-509.
6. Cajaraville G. Patient safety issues on handling cytotoxics. *EHP* 1998; 4:s22-s24.
7. Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. *Pharmacia Oncology. Sani-*

- dad y Ediciones SL, 2002.
8. American Society of Health System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:1033-49.
  9. Escribano B, Sánchez Fresneda N. Preparación y administración de citostáticos. En: SEFH- Rhône Poulenc Rorer editores. *El paciente oncohematológico y su tratamiento*. Capítulo 4. 1ª ed. Editores Médicos S.A., 1997, págs. 3-37.
  10. Allwood M, Wright P. *The cytotoxic handbook*. Editado por The Cytotoxics Services Working Group. Radcliffe Medical Press Ltd. 1990, Oxford.
  11. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE nº 306, 22 diciembre 1990).
  12. SEFH. Normas y recomendaciones. Recomendaciones sobre el control y la distribución de medicamentos en hospitales.
  13. German section of ISOPP: Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service. Quapos 2000. IFAHS ed., 1999.
  14. Napal V. La calidad y el entorno sanitario (editorial). *Rev Calidad Asistencial*, 1998; 13:55-56.
  15. Aguirre I. La garantía de calidad en la unidad centralizada de mezclas intravenosas. *Rev Calidad Asistencial*, 1998; 13:116-19.
  16. Climente Martí M, Jiménez Torres NV. Normalización y mejora de la calidad en la unidad de terapia intravenosa. En: *Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral*, 4ª ed.: 62-91, Valencia 1999.
  17. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Subdirección general de coordinación administrativa. Guía para la evaluación y mejora de los servicios de farmacia hospitalaria. Madrid, 1998.
  18. Vanderbroucke J, Lee G. Validation of compounding units in hospital pharmacy. *EHP* 1997; 3: 100-1.
  19. Ibáñez S, Pérez MJ, Vallejo I. Farmacotecnia y calidad: preparaciones no estériles y citostáticos. *Rev Calidad Asistencial*, 1998; 13:108-14.
  20. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Subdirección general de coordinación administrativa. Guía de gestión de los servicios de farmacia hospitalaria. Madrid, 1997.
  21. Meier K. Quality standards for the pharmaceutical oncological service. *EHP* 1998; 4:s25-s27.
  22. Wilson HJ, Cousins DH. Prevention of medication errors in chemotherapy. *EHP* 1997; 3:98-9.
  23. Allwood MC Safe practices in Parenteral Nutrition compounding – An international consensus? *Nutrition* 1999; 15:409-10.
  24. National Advisors Group on standards and practice guidelines for Parenteral Nutrition. ASPEN guidelines on safe practices for Parenteral Nutrition. *JPEN* 1998; 22:49-66.
  25. Albert Marí A, Jiménez Torres NV. Formulación de Unidades Nutrientes Parenterales. En: *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*, 4ª ed. Valencia 1999; 469-501.
  26. Grupo de Trabajo Aspectos Farmacéuticos de la Nutrición. Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Zaragoza, 1997.
  27. Martínez Tutor MJ. Estabilidad y preparación de mezclas totales para nutrición parenteral total. *Farm Hosp*. 1995; 19:229-32
  28. Allwood MC. Pharmaceutical aspects of Parenteral Nutrition: from now to the future. *Nutrition* 2000; 16: 615-8.
  29. A.S.H.P. Report. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:1343-8.
  30. Blok D, Vermeij P. Automated dispensing and mixing machines in the preparation of nutrition parenteral. *EHP* 1995; 1:150-4.
  31. Ishwick JJ, Murphy C, Reisenberg MC, et al. Weight-based accuracy of parenteral nutrition solutions prepared with an automated compounder. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:678-9.
  32. Allwood MC. Microbiological risks in Parenteral Nutrition compounding *Nutrition* 1997; 13:60-1.
  33. Kumpf VJ. Implementation of safe practices for parenteral nutrition formulations. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:815-7.
  34. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
  35. Driscoll DF. Physicochemical stability assessments of lipid emulsion of varying oil composition. *Clinical Nutrition* 2001; 20 (suppl. 4):8-10.
  36. Balet Duat MA, Cardona Pera D. Oxidación de los lípidos contenidos en la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*. 2000; 15: 140-7.