

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 2 MAYO – AGOSTO 2014



Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SUMARIO

- **Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos. Antecedentes y situación actual.**
- **Ensayo de esterilidad en la elaboración de preparaciones estériles**
- **Estudio de estabilidad de metotrexate 25 mg/ml en jeringas de polipropileno.**
- **Registro público unificado de empresas de sustancias activas (RUASA). AEMPS.**
- **Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.**
- **Bibliografía fórmulas magistrales**
- **Bibliografía mezclas intravenosas**
- **Otras referencias bibliográficas**

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL

La preparación de medicamentos es una de las principales funciones de un servicio de farmacia hospitalaria para llevar a cabo la provisión a los pacientes de productos de alta calidad, seguridad y eficacia que se preparen en las condiciones adecuadas para cumplir su objetivo terapéutico y no produzcan daños colaterales.

A pesar de los grandes avances y logros obtenidos por la industria farmacéutica en las últimas décadas hay medicamentos cuyas presentaciones comerciales (presentaciones disponibles de estos medicamentos) no

siempre se encuentran listas para administrar o en el modo requerido para cubrir las necesidades especiales de algunos pacientes. En consecuencia, se debe recurrir a la preparación o adaptación de dichas presentaciones, acordes a la situación clínica del paciente y en tal forma que puedan ser administrados en las dosis precisas y durante un periodo de tiempo determinado según los requerimientos individuales. La preparación de medicamentos no se refiere solamente a la formulación a partir de principios activos sino que incluye un gran abanico de operaciones tales como individualización de dosis, reconstitución, mezclado, dilución, fraccionamiento, reenvasado y todas las operaciones de identificación y acondicionamiento que se llevan a cabo en los hospitales para los pacientes. Y de acuerdo con la normativa legal vigente en España en el marco del uso racional del medicamento la responsabilidad técnica de la preparación de medicamentos en los hospitales recae sobre los servicios de farmacia, los cuales deben encontrarse bajo la titularidad y responsabilidad de un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria¹.

Estas actividades de preparación no están armonizadas a nivel Europeo por lo que a finales del 2011 se publica por parte del consejo de Europa la Resolución CM/ResAP (2011)12 donde se recomienda la elaboración de unas directrices prácticas sobre preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria.

En nuestro país en el 2012 se adapta nuestra normativa³ a la citada resolución y se establece que las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de farmacia

hospitalaria para la preparación de medicamentos de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica aplicables al caso, guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos que cada país debe publicar y adaptar con el consenso de las autoridades sanitarias y los profesionales expertos en el campo como indica la resolución. Las guías y normativas disponibles hasta ahora a nivel nacional estaban centradas en la elaboración y control de fórmulas magistrales y preparados oficinales a partir de principios activos y materias primas autorizadas⁴ pero echábamos en falta temas tan importantes como las preparaciones estériles, la preparación a partir de medicamentos comercializados, las preparaciones de stock, recomendaciones en la reconstitución y preparación de medicamentos en unidades de enfermería, fraccionamiento,... Aspectos importantes que no siempre aparecen reflejados en las informaciones técnicas de los productos y cuya relevancia es clave para asegurar la provisión de la terapia a nuestros pacientes con calidad y eficiencia. La guía de buenas prácticas de preparación publicada tras el trabajo del Ministerio de Sanidad, la Agencia española del medicamento (AEMPS) y la SEFH recoge todas estas prácticas.

Desarrollo del trabajo

Desde hace varios años una de las líneas de trabajo del Grupo de Farmacotecnia de la SEFH está relacionada con la mejora de la calidad y la seguridad en la preparación de medicamentos especialmente en el caso de los medicamentos estériles. En Octubre de 2011, en el 56º congreso SEFH de Santiago de Compostela, el grupo de Farmacotecnia organizó el Curso Pre congreso de Formación en Farmacotecnia de Preparados Estériles. Desde el grupo se llevó a cabo una intensa recopilación de las recomendaciones publicadas acerca de la preparación de medicamentos previa a la administración al paciente. Entre los documentos de referencia destacamos las Pic/s para la preparación de medicamentos en centros sanitarios (PICs guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments)⁵, el capítulo USP 797 sobre preparaciones estériles de la farmacopea americana⁶, el capítulo 795 sobre preparaciones no estériles⁷, el documento Guía de reconstitución de medicamentos en establecimientos sanitarios, aún en revisión por el grupo de

de trabajo de la European Association of Hospital Pharmacy(EAHP) y el European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)⁸, y las GMP holandesas para las preparaciones en farmacia hospitalaria⁹. En el año 2011 además analizamos la situación de la preparación de los medicamentos en nuestros hospitales tanto en las unidades de enfermería como en los servicios de farmacia, publicamos los resultados e iniciamos la redacción y diseño de recomendaciones tales como las de preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería¹⁰.

Desde el grupo valoramos que uno de los puntos más innovadores para la preparación que propone la resolución europea es utilizar modelos de análisis para clasificar las preparaciones teniendo en cuenta los riesgos asociados al medicamento, al área de elaboración, al paciente y los sistemas empleados para la preparación. El modelo propuesto por la resolución es poco reproducible en el ámbito de la práctica asistencial, pero la resolución permite la utilización de otras herramientas validadas e insta a la adaptación y modificación por parte de profesionales sanitarios expertos en el tema, en coordinación con las autoridades sanitarias de cada país, para transformar el modelo en una herramienta más precisa. Por este motivo iniciamos el proyecto para diseñar y adaptar un modelo de matriz de riesgo de las preparaciones acorde a nuestra experiencia basándonos en el modelo propuesto por la resolución y presentamos un primer borrador en el 57º congreso de la SEFH en Bilbao.

A principios de mayo 2012 la SEFH participa en la primera reunión con el Ministerio de Sanidad y la AEMPS para articular la colaboración entre las instituciones y los profesionales en la redacción de una Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos y de aquí surge el equipo de trabajo central del Ministerio de Sanidad, la AEMPS y la SEFH que desde Enero a Julio del 2013 junto con el resto de colaboradores del grupo de Farmacotecnia redactaron la Guía.

Estructura y contenido de la guía

La Guía está estructurada siguiendo el modelo de las Pic/s para la preparación de medicamentos en centros sanitarios. Contiene 9 capítulos que comprenden las materias generales como personal, instalaciones y equipos, documentación, preparación, etc. Estos van seguidos de seis anexos que detallan de forma

específica determinadas áreas de actividad y las matrices de riesgo para preparados estériles y no estériles. El documento también incluye una introducción, unas disposiciones generales y un glosario de términos que permiten situar el alcance y objetivo de la Guía y aclarar la terminología de las operaciones en la preparación de medicamentos. El prólogo de Carlos Lens es una excelente carta de presentación de la Guía donde se indican los antecedentes previos que han llevado a la redacción de la Guía, su enmarcación y los principales objetivos entre los que destaca la calidad, seguridad y eficiencia.

Calidad y análisis de riesgo una oportunidad para la armonización

De acuerdo a los resultados de nuestro análisis de la situación de la preparación de medicamentos en los hospitales vimos como existía una gran variabilidad entre distintos centros y como se planteaban necesidades de formación del personal, actualización de procedimientos así como de una homogenización en la práctica. Hablar de calidad en la actualidad no hace referencia solo al resultado final sino que tenemos que tener en cuenta todos los pasos de la preparación por eso se han introducido dos conceptos base en esta Guía: la calidad por diseño y la gestión de riesgos para la calidad. Antes de preparar un medicamento el servicio de farmacia del hospital debe realizar una evaluación de los riesgos asociados a la preparación con el fin de determinar el nivel de garantía de calidad del sistema que se debe aplicar. La calidad por diseño es una sistematización en el proceso de preparación basado en el conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso en sí.

Requisitos formativos para la preparación de medicamentos

La resolución europea indica que el farmacéutico es el principal responsable de que todo el personal implicado en la preparación de medicamentos esté debidamente informado, formado y acreditado. Los conocimientos hasta ahora sobre la preparación se han basado en una formación práctica del personal de enfermería durante su entrenamiento en el hospital pero es cierto que no existía una base teórica concreta y específica de preparación a diferencia de otros aspectos del trabajo como son las técnicas de administración y los cuidados

al paciente. Ese aspecto debe desarrollarse y consensuarse más detenidamente con responsables de los profesionales de enfermería. En la Guía aparece alguna de las bases teóricas como las “recomendaciones de la preparación de medicamentos estériles en planta” que es uno de los anexos. En el próximo 59º congreso de la SEFH de Valladolid, en coordinación con los grupos de trabajo de Oncología y Nutrición se presentará el curso pre congreso de formación de formadores de manipulación de estériles

Tipos de preparaciones

Una preparación (como efecto) es el medicamento dispuesto según dosis y presentación adecuadas a las necesidades específicas de un paciente. Las preparaciones de medicamentos que se incluyen dentro de esta Guía se pueden clasificar de varias maneras.

Por un lado tenemos las preparaciones estériles y no estériles.

Una preparación es extemporánea cuando se realiza de forma individualizada y se suministra tras su preparación. Una preparación es para stock cuando se prepara con antelación a su suministro y se almacena. Una preparación está lista para administrar cuando se encuentra en su forma final y solo debe aplicarse directamente al paciente. Por ejemplo, las jeringas precargadas o las bolsas listas para la infusión.

Preparación (como acción) es toda operación que permite adecuar un medicamento a las necesidades específicas de un paciente y/o adaptarlo para su administración o utilización. La preparación de todos los medicamentos debe estar validada por el farmacéutico cumpliendo las especificaciones del producto y las adaptaciones de acuerdo a las necesidades del paciente y profesional sanitario. Se denominan preparaciones normalizadas aquellas cuya instrucción esta convenientemente validada por el farmacéutico. En caso de que una urgencia requiera la realización de una preparación extemporánea para un paciente para la cual no se dispone de la pertinente instrucción validada, el farmacéutico responsable deberá valorar la situación haciendo un balance del beneficio-riesgo de la preparación, diseñará la preparación en base al conocimiento del medicamento, su experiencia y los estándares según el nivel de riesgo y forma farmacéutica. Se preparará una cantidad limitada solo para las primeras 24 horas y se asignará un periodo de validez conservador en base a las

matrices de riesgo.

Periodos de validez

Gracias a la información técnica de muchos medicamentos comercializados conocemos los periodos de validez que asigna el laboratorio fabricante tras la preparación de muchos medicamentos ya que la mayoría indican en ficha técnica las instrucciones para poder preparar previa a la administración inmediata al paciente (en menos de 1-2 horas). Como hemos indicado la preparación de los medicamentos tal y como la entendemos implica en muchos casos la necesidad de más información que aquella que aparece en ficha técnica ya que por ejemplo para la mayoría de las preparaciones estériles siempre indican que si la reconstitución no se realiza en ambientes controlados se debe desechar en 24 horas tras la preparación. Eso sí, no nos indican qué periodo de validez se puede asignar en el caso de elaborarlos dentro de una cabina de flujo laminar en una zona controlada.

Los americanos tanto en el capítulo USP 797 de estériles como en el USP 795 de no estériles desde una perspectiva muy práctica establecen unos márgenes de estabilidad microbiológica en función del lugar de preparación, el nivel de riesgo del preparado y el modo de conservación. Siempre que tengamos confirmada la estabilidad fisicoquímica y galénica del preparado y cumplamos con los criterios de calidad en la preparación y los controles de las instalaciones y personal, los podremos utilizar como referencia.

La mayoría de los hospitales tienen las instalaciones y el personal cualificado para la preparación de los medicamentos necesarios para ese día o el fin de semana, hablamos de por ejemplo nutriciones parenterales, mezclas analgésicas, citostáticos, fórmulas magistrales. Sin embargo las preparaciones de stock y su periodo de validez según el nivel de riesgo son uno de los temas en los que no había armonización y cada centro se basaba en estudios de estabilidad publicados, estudios propios de calidad y esterilidad final del producto y la experiencia para decidir cuantos lotes y cantidades de medicamentos se preparaban y que validez asignaban. Para poder responder a la demanda de las preparaciones en el hospital y en base a gestionar un circuito eficaz y eficiente de preparación, muchas de las

preparaciones se realizan con antelación a la administración.

El farmacéutico es el responsable de coordinar las cantidades por lote y la periodicidad de las preparaciones de manera que pueda cumplir sus objetivos de provisión de los tratamientos. Gracias a los periodos de validez asignados por la USP que aparecen adaptados en las matrices de riesgo de la Guía de preparación podemos asignar unos periodos de validez microbiológica seguros sin necesidad de tener que llevar a cabo un cultivo o test de esterilidad final del producto. Cuando se deseen asignar periodos de validez mayores o se decidan preparar cantidades por lote mayores a las establecidas como el límite superior en la Guía de preparación (más de 25 unidades por lote en estériles o cantidad para más de 25 pacientes en no estériles) el farmacéutico es responsable de llevar a cabo test de esterilidad final para validar la preparación y realizar test periódicos de forma rutinaria para ratificar la validez asignada.

Uno de los objetivos: la eficiencia en el uso de los medicamentos.

La preparación de medicamentos permite la utilización óptima de los recursos especialmente de los medicamentos de alto impacto económico. La manipulación dentro de zonas controladas como las cabinas de flujo laminar dentro de salas limpias que se centralizan en los servicios de farmacia está indicada para aquellos medicamentos con mayor vulnerabilidad de contaminación microbiológica, que supongan un riesgo para el paciente por el posible error en la preparación o para el manipulador en el caso de sustancias citotóxicas. Pero además, existe la posibilidad de realizar preparaciones con antelación y preparaciones de stock en previsión de las necesidades a corto plazo para así optimizar los recursos, aprovechar los medicamentos y el tiempo de trabajo del personal. La Guía propone asignar en función un periodo de validez razonable en función del tipo de preparado, el tipo de conservación y las instalaciones siempre que se asegure la estabilidad fisicoquímica, microbiológica y galénica. Esta ventaja no está exenta de compromisos económicos por parte del sistema sanitario ya que hace necesaria la inversión inicial para asegurar unas instalaciones adecuadas, controladas y un personal formado y cualificado. Como indica la Guía en sus principios generales, alcanzar el

objetivo de calidad es responsabilidad última de la dirección del hospital, quien debe asegurar que el servicio de farmacia cuenta con un sistema de calidad eficaz proporcionándole los recursos materiales y personales necesarios para ello. Teniendo en cuenta la eficiencia y el ahorro de costes que supone la

preparación de medicamentos y aprovechamiento de recursos, la inversión inicial en instalaciones se verá rápidamente recuperada en la mayoría de los centros hospitalarios con una actividad relevante en la preparación de medicamentos.

Bibliografía:

1. Art. 10.1 Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
2. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients.
3. Art. 7 sobre manipulación y adecuación de medicamentos del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.
4. RD 175/2001 de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
5. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-3, 1 October 2008
6. USP General Chapter <797> www.USP.org.
7. USP <795> Compounding nonsterile preparations.
8. EDQM, EAHP. PA/PH/PC (12)26. Guidance on the Reconstitution of Medicinal Products in Healthcare Establishments. Draft Document. Sept 0.5, 2012.
9. Dutch Association of Hospital Pharmacists in cooperation with the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy. Dutch guidelines for Good Manufacturing Practice in Hospital Pharmacy. 1998.
10. Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, Pernía López MS, Dávila Pousa C, Vila Clérigues MN, Alonso Herreros JM, García Salom P, Lozano Blázquez A. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. *Farm Hosp.* 2014;38(1):57-64.
11. Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Junio 2014.

Autora: Ana María Martín de Rosales Cabrea. Hospital Universitario Fundación Alcorcón

ENSAYO DE ESTERILIDAD EN LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES ESTÉRILES

La esterilidad es la característica más importante y esencial de un producto estéril, el cual debe estar absolutamente libre de microorganismos viables, capaces de multiplicarse.

El objetivo del ensayo de esterilidad es determinar la ausencia de bacterias y hongos a nivel de producto terminado para asegurar que su uso en humanos o animales no va a desencadenar ningún proceso infeccioso. El ensayo de esterilidad viene definido en las farmacopeas de cada país y está armonizado por la ICH para Europa, EEUU y Japón (2.6.1). Forma parte de las pruebas de control de calidad necesarias para garantizar que el medicamento estéril se ha

elaborado a partir de estrictos procesos asépticos y que cumple con las exigencias que marca la farmacopea.

El ensayo de esterilidad se realiza mediante un análisis microbiológico de la muestra ensayada utilizando más de un medio de cultivo. Hay dos métodos oficiales para realizar este ensayo: filtración por membrana e inoculación directa del medio de cultivo con el producto. En todos los casos se incluyen controles negativos adecuados, utilizando preparaciones estériles conocidas.

La filtración a través de membrana consiste en filtrar la solución a través de una membrana filtrante que tenga una porosidad nominal inferior a 0,45 micras y cuya eficacia para retener los microorganismos haya sido establecida. Por este

método se analizará, siempre que sea posible, todo el contenido del envase, pero no menos que el volumen de muestra especificado en la tabla I. La muestra se diluye si es necesario hasta 100mL con el diluyente estéril determinado en el método de ensayo. Finalmente la membrana se transfiere al medio de cultivo. Esta técnica se utiliza para preparaciones acuosas filtrables, productos sólidos solubles, preparaciones alcohólicas

u oleosas y preparaciones miscibles o solubles en disolventes acuosos u oleosos que no ejerzan efecto antimicrobiano en las condiciones del ensayo.

El segundo método implica la inoculación directa de la muestra (Tabla I) en medios de cultivo estériles. Para este método, el volumen del producto no será más del 10% del volumen del medio, salvo indicación contraria.

Table I —Cantidad mínima de muestra a ensayar (para cada medio)

Cantidad por envase	La cantidad mínima que se utilizará para cada medio de cultivo salvo que se justifique y autorice
Líquidos	
- < 1 mL	Todo el contenido del envase
- 1- 40 mL	La mitad del contenido del envase pero no menos de 1mL
- > 40 mL y ≤ 100 mL	20 mL
- >100 mL :	El 10% del contenido del envase pero no menos de 20mL
Antibióticos líquidos	1 mL
Preparaciones insolubles, cremas y ungüentos para ser suspendidos o emulsionados	Utilizar el contenido de cada envase que proporcione no menos de 200 mg
Sólidos	
- < 50 mg	Todo el contenido del envase
- 50 mg y < 300 mg	La mitad del contenido de cada envase pero no < 50 mg
- 300 mg – 5 g	150 mg
- > 5 g	500 mg

EMA/CHMP/ICH/645592/2008

Las pruebas de esterilidad bacteriana y fúngica se llevan a cabo en la misma muestra del producto a examinar. Cuando el volumen o la cantidad de un solo envase son insuficientes para llevar a cabo las pruebas, el contenido de dos o más envases se utilizan para inocular los diferentes medios de cultivo. Tanto para la filtración de membrana como inoculación directa, los medios de cultivo, temperatura y tiempo de incubación son los mismos:

Fluido tioglicolato (FTG): bacterias anaerobias y aerobias

14 días a 32 ± 2°C

Fluido tripticosa soja (TSB): hongos y bacterias aerobias

14 días a 22 ± 2°C

En muchos países y según la normatividad internacional, se emplea medio líquido de tioglicolato y el medio hidrolizado de soya y caseína, pero también se puede utilizar cualquier otro medio que haya demostrado poseer propiedades nutritivas que sean al menos equivalentes.

Dado que las pruebas de esterilidad determinan solo la esterilidad real de la muestra evaluada, es esencial utilizar tamaños de muestra adecuados y volúmenes de muestra que permitan que los resultados sean representativos del lote entero. En la tabla II se muestra el número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño de lote. Las pruebas de esterilidad requieren un volumen mínimo de muestra por volumen de producto para ser transferido a cada medio de

cultivo (Tabla I). El volumen de la muestra debe representar medio deben promover adecuadamente el crecimiento suficientemente el contenido del producto, y el volumen del microbiano (Akers, 2003)

Tabla II. Número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño de lote

Tamaño lote (Número de unidades lote*)	Tamaño de muestra (Número mínimo de unidades a ensayar para cada medio, salvo justificación y autorización de lo contrario **.)
Preparaciones parenterales	
- < 100 unidades	10 % o 4 unidades , el que sea mayor
- >100 y ≤ 500 unidades	10 unidades
>500 unidades	2 % o 20 unidades (el que sea menor)
Solución parenteral de gran volumen	2% o 10 unidades (el que sea menor)
Preparaciones oftálmicas y no inyectables	
- ≤ 200 unidades	5 % o 2 unidades , el que sea mayor
-> 200 unidades	10 unidades
- Si la preparación se presenta en envase unidosis	Aplicar el mismo esquema que para preparaciones parenterales.
Productos sólidos a granel	
- Hasta 4 envases	Todos los envases
- >4 y ≤ 50 envases	20% o 4 envases (el que sea mayor)
- > 50 envases	2% o 10 envases (el que sea mayor)

EMA/CHMP/ICH/645592/2008

* Si no se conoce el tamaño del lote, utilizar el número máximo de unidades prescritas.

**Si el contenido de un envase es suficiente para inocular los dos medios de cultivo, esta columna indica el número de unidades necesarias para ambos medios conjuntamente.

Todas las manipulaciones de muestras y pruebas de esterilidad deben hacerse bajo condiciones asépticas, por personal cualificado, en equipos certificados (campanas de flujo laminar, salas blancas) utilizando los estándares apropiados. Esto ayudará a evitar resultados falsos positivos.

Además todas las evaluaciones y pruebas deben quedar documentadas para que puedan ser revisadas .

Durante el período de incubación y al final de la misma, los medios deben ser controlados periódicamente para observar macroscópicamente la presencia de crecimiento microbiano, que se manifiesta por la aparición de turbidez. El producto a examinar satisface el ensayo de esterilidad si no se aprecia crecimiento microbiano.

El ensayo de esterilidad publicado en las Farmacopeas y armonizado por la ICH, está orientado a la elaboración de

medicamentos por la industria farmacéutica donde la producción de lotes se realiza a gran escala. El tamaño de los lotes elaborados por un servicio de farmacia hospitalaria es muy inferior y en muchos casos debido al tamaño de muestra sería muy difícil aplicar el ensayo tal y como está descrito en las farmacopeas, no obstante el farmacéutico responsable debe establecer controles microbiológicos periódicos de las preparaciones estériles elaboradas. Para la toma de muestra de lotes debe tomarse como referencia las especificaciones establecidas por la Farmacopea, EMA e ICH (tablas I y II) .

La “Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria” (GBPP) publicada por el Ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad en el 2014 especifica que cuando se prepare un lote de más de 25 unidades será necesario realizar

un análisis microbiológico del lote. Este control se realizará una vez finalizada la preparación pero antes de la liberación del lote. El alcance de los análisis de control de calidad microbiológicos se ha de definir en base a una evaluación del riesgo. Las muestras para los análisis microbiológicos pueden obtenerse de productos que no se utilizan, de muestras adicionales que hayan sido preparadas expresamente para el muestreo o muestras tomadas durante el proceso.

La USP establece en el capítulo 797 (Pharmaceutical Compounding: Sterile Preparations) que todas las preparaciones estériles de alto riesgo que se preparan en lotes de 25 o más unidades monodosis (ampollas, bolsas, jeringas, viales...) o en viales de dosis múltiples para la administración a varios pacientes o que están expuestos a lo largo de 12 horas entre 2 ° y 8 ° C, o a lo largo de 6 horas a temperatura superior a 8 ° antes de ser esterilizados, deberán cumplir con la prueba de esterilidad establecida en el capítulo 71 antes de su dispensación o administración. Incluso considera procedente realizar el ensayo a preparaciones destinadas a un solo paciente cuando las características del producto lo requieran, tal es el caso de medicamentos para el tratamiento del dolor por vía intratecal cuando se elaboran a partir de preparaciones no estériles que se administran en bombas del dolor donde la solución puede estar en la bomba durante al menos un mes. La preparación se puede dispensar y administrar al paciente antes de que la prueba se haya completado y , si hay alguna contaminación microbiana , el germen puede ser identificado y el paciente puede ser notificado y tratado a tiempo antes de que se desarrolle una infección completamente.

La USP establece como método de elección para las preparaciones estériles la filtración por membrana siempre que sea posible. Se puede realizar un método no descrito en la USP si los resultados de verificación demuestran que la alternativa es al menos tan eficaz y fiable como los establecidos en el capítulo 71.

Todo crecimiento microbiano debe ser investigado y documentado en un informe de desviaciones por escrito. El farmacéutico responsable debe garantizar que el personal implicado en el control tiene suficientes conocimientos sobre microbiología y que los sistemas de garantía de calidad se revisan periódicamente.

Consideraciones prácticas:

- La GBPP es el referente a seguir para asignar los períodos de validez microbiológicos según el nivel de riesgo a las preparaciones estériles elaboradas en un servicio de Farmacia Hospitalaria (SF).

- Para todos los SF que dispongan de salas blancas, siempre que no se elaboren lotes superiores a 25 unidades y se establezcan los períodos de validez que fija la GBPP, no se precisa realizar control microbiológico de los lotes elaborados.

- Cuando no se dispone de salas blancas o se elaboran lotes superiores a 25 unidades, o bien se asignan períodos de validez superiores a los establecidos por la GBPP según nivel de riesgo, se debe realizar el correspondiente control microbiológico de las preparaciones elaboradas. Para determinar la cantidad mínima de muestra a ensayar y el número mínimo de unidades/lote, se debe tomar como referencia las tablas del ensayo de esterilidad que marca la farmacopea y que están unificadas por la ICH (tablas I y II: EMEA/CHMP/ICH/645592/2008).

- Para que los controles microbiológicos tengan validez es imprescindible que todas las manipulaciones de muestras y pruebas de esterilidad se realicen bajo condiciones asépticas, por personal cualificado, en equipos certificados (campanas de flujo laminar, salas blancas), con los controles microbiológicos ambientales necesarios y utilizando los estándares apropiados.

- Incrementar el tiempo de almacenamiento de un lote o preparación para stock, incrementa el nivel de riesgo. Puesto que el informe microbiológico y, por lo tanto, la liberación de un lote, no se producirá hasta pasados 15 días, resulta más práctico la realización de controles microbiológicos periódicos rutinarios; es decir, establecer una frecuencia de muestreo para un mismo tipo de preparación. Estos controles actuarán a modo de validación del método de preparación, sin necesidad de retener los lotes tanto tiempo. En general, es preferible incrementar la frecuencia de elaboración de pequeños lotes y disminuir el tiempo de almacenamiento.

- No se recomienda que las preparaciones que se han utilizado para toma de muestra se utilicen posteriormente para administración al paciente.

- Para preparaciones cuya muestra es inferior a 1 mL, como algunas de administración oftálmica, se pueden utilizar varias preparaciones conjuntamente para realizar el control hasta alcanzar el volumen mínimo deseado para inocular en el medio de cultivo.

- Para las preparaciones de alto impacto económico, en las que sea inviable desechar una o varias unidades de un lote, se puede realizar un control microbiológico haciendo una simulación de la preparación con un blanco (ej: a.p.i o SF) o incluso con el propio medio de cultivo que sustituya al medicamento, preparándolo con el mismo procedimiento (PNT, personal y técnica aséptica, etc).

Bibliografía:

1. ANNEX 6 TO NOTE FOR EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMAPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON STERILITY TEST GENERAL CHAPTER. (EMA/CHMP/ICH/645592/2008). Disponible en :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003043.pdf [Consulta : 2-9-2014]

2. Sterility tests USP <71>

http://forums.pharmacyonesource.com/phos/attachments/phos/pharmacy_ops/1124/1/USP34-NF29_71_Sterility_Test.pdf

3. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria” publicada por el ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad .2014 . Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf> [Consulta : 2-9-2014]

4. PIC/S VALIDATION OF ASEPTIC PROCESSES (PI 007-6) 2011. Disponible en :

http://www.picscheme.org/pdf/26_pi007-6recommendationonasepticprocesses.pdf [Consulta : 2-9-2014]

3. Pharmaceutical Compounding: Sterile Preparations USP <797>. Disponible en:

<http://www.snmri.org/files/docs/USP%20797.pdf> [Consulta : 4-10-2014]

4. Arias, J. 2005. Manual Microbiología Farmacéutica. Editorial Ceja. Disponible en:

www.aam.org.ar/descarga2.asp?4-SeccionIV.pdf [Consulta : 2-9-2014]

5. Akers, M., Larrimore, D., Guazzo, D.2003. Parenteral Quality Control Volume 125. Marcel Dekker, Inc. New York. Capitulo 1 y 2. Disponible en : http://www.ajprd.com/download ebooks_pdf/51.pdf [Consulta : 2-9-2014]

Autoras: Carmela Dávila Pousa. Silvia Vázquez Blanco. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE METOTREXATE 25 mg/mL EN JERINGAS DE POLIPROPILENO

(Implementation Study of Patient-Ready Syringes Containing 25 mg/mL Methotrexate Solution for Use in Treating Ectopic Pregnancy.

R. Respaud, A. S. Gaudy, C. Arlicot, J. F. Tournamille, M. C. Viaud-Massuard, C. Ifakir, and D. Antier. Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. Volume 2014, Article ID 689308)

<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/689308/>

El embarazo ectópico (EE) es una de las causas potenciales de morbilidad y mortalidad en el primer trimestre del embarazo. En determinados casos de EE, el metotrexate (MTX) vía IM es el tratamiento de elección, a dosis de 1 mg/Kg o 50 mg/m² administrado en solución a 25 mg/ml en jeringas de polipropileno (PP).

Debido a la ausencia de datos de estabilidad de la solución de

MTX 25 mg/mL en jeringas de PP, los autores del trabajo del hospital Tours University (Francia) estudian su estabilidad físico-química durante 84 días protegidas de la luz a 2-8°C y a 23°C y diseñan un protocolo para la elaboración y dispensación de MTX en EE.

La estabilidad física fue confirmada por medición de la turbidez en espectrofotómetro a dos longitudes de onda y la estabilidad química se determinó mediante HPLC-UV-ELSD, mediante un método validado según las guías del ICH. EL MTX se consideró estable si su concentración se mantuvo por encima del 95% de la concentración inicial durante el periodo de estudio.

No se observaron cambios en la turbidez y en el pH, ni pérdidas de MTX mayores al 5%, ni productos de degradación durante los 84 días del periodo de estudio.

Los autores, optaron por un sistema de “dose banding” para preparar lotes de jeringas de polipropileno de 25 mg/ml. Los rangos de dosis estándar seleccionados, consensuados con los

médicos de la unidad de ginecología, fueron de 50, 60, 70, 80, 90 y 100 mg. Pacientes de < 50 Kg recibieron dosis de 50 mg. En pacientes obesas la dosis máxima a administrar fue de 100 mg.

Las jeringas las elaboran en una unidad centralizada, por personal experto, y en ambiente controlado y validado siguiendo las “buenas prácticas de elaboración en farmacia de hospital” basadas en las normas de correcta fabricación (NCF) aplicadas a la farmacia de hospital.

La elevada estabilidad confirmada del MTX permitió a los autores implantar un circuito de dispensación flexible y costo efectivo de jeringas de MTX listas para su uso, permitiendo su disponibilidad durante las 24 h y evitando demoras en el tratamiento.

Nos parece un estudio interesante puesto que no existen datos previos de estabilidad de MTX a la concentración de 25 mg/ml en jeringas de polipropileno (consulta Stabilis Septiembre 2014) y es un posible caso de aplicación del dose banding, siempre que exista un consenso con los facultativos prescriptores y un protocolo claro de uso.

Solo nos gustaría puntualizar que si bien el trabajo garantiza una estabilidad físico- química de 84 días no se hace referencia a la estabilidad microbiológica. Según la matriz de riesgo de la “Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria”, la estabilidad asignada desde el punto de vista microbiológico sería inferior a la físico-química referenciada salvo que se realizara el correspondiente estudio de esterilidad de los lotes elaborados, y también recomienda realizar dicho control si se preparan lotes de más de 25 unidades.

REGISTRO PÚBLICO UNIFICADO DE EMPRESAS DE SUSTANCIAS ACTIVAS (RUASA). AEMPS (17/07/2014)

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2014/NI-ICM-CONT_11-2014-ruesa.htm

Todos los agentes intermedios, comercializadores, distribuidores, reenvasadores, reetiquetadores de principios activos (APIs) deben cumplir las normas de correcta fabricación (NCF) y buenas prácticas de distribución y disponer de la trazabilidad completa de las sustancias activas e intermedios que distribuyan. Los fabricantes de APIs deben estar en posesión de un certificado de cumplimiento de la parte II de las NCF verificado mediante la inspección correspondiente. La AEMPS mantendrá un registro de fabricantes, importadores o distribuidores de APIs que incluirá todos los datos que se fijen de forma reglamentaria (ver boletín de farmacotecnia Enero-Abril 2014 sobre “Requisitos exigibles a los principios activos destinados a formulación magistral, legislación y control de calidad”).

En Julio de 2014 la AEMPS acaba de publicar el registro de empresas, fabricantes, importadores o distribuidores de principios activos en España.

En este registro se identifican más de 150 empresas, APIs de

uso farmacéutico así como actividades y procesos desarrollados. Se encuentra disponible bajo la denominación de “Registro público unificado de empresas de sustancias activas” (RUESA) y se mantiene permanentemente actualizado en www.aemps.gov.es.

El registro permite localizar información de una determinada empresa o de un API. En este último caso para un determinado API se muestran todas las empresas que lo fabrican, importan o distribuyen; lo cual puede ser de utilidad tanto a los laboratorios fabricantes de medicamentos, como a las oficinas de farmacia y servicios de farmacia que elaboran fórmulas magistrales o preparados oficinales.

REAL DECRETO 477/2014, DE 13 DE JUNIO, POR EL QUE SE REGULA LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA DE FABRICACIÓN NO INDUSTRIAL.

https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-6277

El gobierno ha aprobado recientemente el RD que regula la autorización de uso de los medicamentos de terapia avanzada no producidos industrialmente.

Los medicamentos de terapia avanzada comprenden los medicamentos de terapia génica, terapia celular somática, productos de ingeniería tisular y los combinados de terapia avanzada. Son preparados ocasionalmente de acuerdo a criterios de calidad específicos y empleados en un mismo estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad exclusiva de un médico colegiado con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto destinado a un solo paciente.

Al igual que otros medicamentos como los radiofármacos o fórmulas magistrales se ha considerado que los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización. Esta regulación NO afecta a los EC que se rigen por su propia normativa.

Dicho RD recoge los requisitos, garantías de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir dichos medicamentos para obtener la autorización de uso por la AEMPS.

El titular de la autorización es la institución en la que se usa el medicamento. El procedimiento de fabricación debe de estar documentado en la solicitud y debe cumplir con las normas de correcta fabricación (NCF) en lo que les sea de aplicación.

La solicitud debe ir acompañada de suficiente información al paciente o usuario y formará parte del consentimiento informado que el hospital tenga homologado por su Comité de Ética Asistencial para este tipo de medicamentos.

La autorización tendrá una validez de 3 años y podrá ser renovada periódicamente, las renovaciones de autorización tendrán una validez de 5 años.

La responsabilidad de la farmacovigilancia (FV) será del hospital titular de la autorización de uso; el nombre del

responsable se comunicará a la AEMPS así como a los órganos competentes en materia de FV de su comunidad autónoma. La institución sanitaria deberá conservar los datos para garantizar la trazabilidad del medicamento al menos 30 años después de la fecha de caducidad del producto. Los titulares de estos medicamentos deberán presentar a la

AEMPS un informe anual en el que constará el nº de ejemplares y en su caso de lotes de cada uno de los medicamentos de terapia avanzada de los que son titulares.

En el RD también se indican los plazos para la adaptación de los medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado.

BIBLIOGRAFIA FORMULAS MAGISTRALES

AZITROMICINA	Moreno, AH, Silva MFC, Salgado HRN. Stability study of azithromycin in ophthalmic preparations. <i>Braz J Pharm Sci 2009; 45: 219-226.</i>
BACITRACINA	Allen Loyd V Jr. Bacitracin Topical Ointment. <i>Int J Pharm Compound 2014 ; 18(5):409.</i>
CLORAL HIDRATADO RECTAL	Dimitrovska Manojlovik T, Trombeva D. Implementing appropriate compounded pediatric chloral hydrate rectal dosage form. Hopital Bitola, Macedonia. Poster presented at the EAHP Congress , Barcelona, Spain, March 2014.
CLORAL HIDRATADO JARABE	Dimitrovska Manojlovik T, Trombeva D. Introducing of compounded pediatric chloral hydrate syrup-drug deficiency solution. Hopital Bitola, Macedonia. Poster presented at the EAHP Congress, Barcelona, Spain, March 2014.
CLOROTIAZIDA	Allen Loyd V Jr. Chlorothiazide 50-mg/mL Oral Suspension. <i>Int J Pharm Compound 2014; 18 (4): 326.</i>
FENILEFRINA	Allen Loyd V Jr. Phenylephrine Hydrochloride 2.5%-Ophthalmic Solution. <i>Int J Pharm Compound 2014; 18(4): 414.</i>
INDIGO CARMIN	Allen Loyd V Jr. Indigo Carmine Injection. <i>Int J Pharm Compound 2014; 18(4): 329.</i>
INFLIXIMAB	Robert Marie-Claude, Spurr-Michaud Sandra, Frenette Mathieu et al. Stability and In Vitro Toxicity of an Infliximab Eye Drop Formulation. <i>Int J Pharm Compound 2014; 18(4): 418-426.</i>
MIDAZOLAM	Dimitrowska Manojlovik T, Trombeva D. Implementing appropriate compounding pediatric midazolam 3 mg/mL syrup in the clinical hospital Bitola. Hopital Bitola, Macedonia. Poster presented at the EAHP Congress ,

	Barcelona
NAPROXENO	Allen Loyd V Jr. Naproxen 25-mg/mL Oral Suspension. <i>Int J Pharm Compound 2014; 18(3):239.</i>
RITUXIMAB	P. Crespo Robledo, M. J. Vázquez Castillo. Rituximab intralesional en linfoma de anejos oculares. <i>Farm Hosp. 2014; 38(4):381-387.</i>
SULFAMETOXAZOL/ TRIMETOPRIM	Allen Loyd V Jr . Sulfamethoxazole and Trimethoprim Oral Solution. <i>Int J Pharm Compound 2014; 18(4): 415.</i>
VORICONAZOL/ FLUCONAZOL	A. Fernández-Ferreiro, M. González Barcia, M. Gil Martínez, J. Blanco Mendez, M. J. Lamas Díaz, F. J. Otero Espinar. Análisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con HET-CAM. <i>Farm Hosp. 2014; 38(4):300-304.</i>

BIBLIOGRAFIA MEZCLAS INTRAVENOSAS

ACIDO TRANEXAMICO	McCluskey Susan V, Sztajnkrzyer Matthew D, Jenkins Donald A. et al. Stability of Tranexamic Acid in 0.9% Sodium Chloride, Stored in Type 1 Glass Vials and Ethylene/Propylene Copolymer Plastic Containers. <i>Int J Pharm Compound 2014 ;18(4):432-437.</i>
ANALGÉSICOS/ SEDANTES	Knudsen L, Eisend, Haake N et al. Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine. <i>Eur J Hosp Pharm 2014;21: 161-166 .</i>
BUSULFAN	Cueto-Sola M, Belda-Furió M, Borrell-García C, López-Briz E, Poveda-Andrés JL. Incompatibility of undiluted busulfan injection with a needle-free valve. <i>Am J Health Syst Pharm 2014; 71: 1436-1437.</i>
CABAZITAXEL	Spindeldreier KC, Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of cabazitaxel containing premix solution and ready-to-administer solutions. Johannes Gutenberg-University Medical Center, Pharmacy Department, Mainz, Germany. Poster presented at the EAHP Congress, Barcelona, Spain, March 2014.
CEFAZOLINA/ GENTAMICINA	Balbir Singh G.K, Wolley M.J, Laycock V.C. et al. Cephazolin and Gentamicin are Stable in Lactate-Buffered Fresenius Peritoneal Dialysate for Seven Days at Room Temperature.

	<i>Perit Dial Int 2014 34:227-232.</i>
CEFTAZIDIMA/ AMINOFILINA	Santos C.A.D, Oliveira-Nascimento L, Knirsch M.C et al. Biological and physicochemical stability of ceftazidime and aminophylline on glucose parenteral solution. <i>Braz J Pharm Sci 2012; 48, 4: 691-698.</i>
COBRE/AMINOÁCIDOS	Thibault M. Possible Incompatibility between Amino Acids and Copper in Solutions for Pediatric Parenteral Nutrition. <i>Can J Hosp Pharm 2014; 67, 2: 160-164.</i>
DEFIBROTIDE	Florian Correard, Amandine Savry, Laurence Gauthier-Villano et al. Visual compatibility of defibrotide with selected drugs during simulated Y-site administration <i>Am J Health Syst Pharm 2014; 71: 1288-1291.</i>
EPINEFRINA	Roxane R Carr, Diane Decarie, Mary H H Ensom. Stability of Epinephrine at Standard Concentrations . <i>Journal of Pharmacy Practice and Research 2014; 44(1).</i>
ERTAPENEM	Jain JG, Sutherland C, Nicolau DP, Kuti JL. Stability of ertapenem 100 mg/mL in polypropylene syringes stored at 25, 4, and -20 °C. <i>Am J Health Syst Pharm 2014; 71: 1480-1484.</i>
LEVOSIMENDAN	Trittler R, Hug MJ. Stability studies with levosimendan-syringes. University Medical Center, Pharmacy, Freiburg, Germany. Poster presented at the EAHP Congress, Barcelona, Spain, March 2014.
MEROPENEM	Mollá-Cantavella S, Ferriols-Lisart R, Torrecilla-Junyent T, Alós-Almiñana M. Intravenous meropenem stability in physiological saline at room temperature <i>Eur J Hosp Pharm 2014; 21:202-207.</i>
OXALIPLATINO/ DOXORRUBICINA	V. Escudero-Ortiz, M.ª J. Duart-Duart, C. Pérez-Ruixo, J. J. Pérez-Ruixo, B. Valenzuela. Estudio de estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina para su administración intraperitoneal con hipertermia. <i>Farm Hosp 2014;38(3):154-161</i>

BIBLIOGRAFIA TEMAS VARIOS

Thomas T. Moniz, Stephen Chu, Crystal Tom et al. **Sterile product compounding using an i.v. compounding workflow management system at a pediatric hospital.**

Am J Health Syst Pharm 2014; 71:1311-1317.

Vera Tilson, Gregory Dobson, Curtis E et al. **Mathematical Modeling to Reduce Waste of Compounded Sterile Products in Hospital Pharmacies.**

Hospital Pharmacy 2014; 49 (7).

Rupal K. Parbhoo, Karen Wetz, Marva Tschampel et al. **Innovative Approach to Preparing Radial Artery Cocktails in Response to Manufacturer Shortages of Nitroglycerin and Verapamil.**

Hospital Pharmacy 2014; 49 (7).

Sennesael AL, Hecq JD. **Drug stability in peritoneal dialysis solutions.**

Dinant Godinne University Medical Center, Department of Pharmacy, Yvoir, Belgium. Poster presented at the EAHP Congress, Barcelona, Spain, March 2014.

Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Leonard N, Gillet P, Hecq JD. **Preliminary study to implement dose banding in a teaching hospital.**

Dinant Godinne University Medical Center, Department of Pharmacy, Yvoir, Belgium. Poster presented at the EAHP Congress , Barcelona, Spain, March 2014.

Murray KL, Wright D, Laxton B, Miller KM et al. **Implementation of standardized pediatric i.v. medication concentrations.**

Am J Health Syst Pharm 2014;71:1500-1508.

A. M.^a Martín de Rosales Cabrera, C. López Cabezas, P. García Salom. **Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios.**

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

Vu Nicole, Lou Jessica R, Kupiec Thomas. **Quality Control Analytical Methods: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 1.**

Int J Pharm Compound 2014; 18(3): 213-221.

Prince Bryan, Lundevall Jeremy. **Quality Control Analytical Methods: Establishing Powder-handling Workflow Practices and Standard Operating Procedures: Compounding Pharmacy and Safety.**

Int J Pharm Compound 2014 ; 18 (3): 222-226.

Sandle Tim .**Examination of the Order of Incubation for the Recovery of Bacteria and Fungi from Pharmaceutical-grade Cleanrooms.**

Int J Pharm Compound; 18(3):242-247.

Johnson Kain, Sully Andrew, Anthenat Bruce. **Vial Washers for the Compounding Pharmacy: Ensuring Preparation Safety.**

Int J Pharm Compound 2014; 18(4) 270-276.

Kumar Anuj, Madan Anil K. **Color Additives: Legislative Perspective in the United States, Europe, Australia, and India.**

Int J Pharm Compound 2014; 18(4) 293-300.

Vu Nicole, Lou Jessica R, Kupiec Thomas C. **Quality Control: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 2.**

Int J Pharm Compound 2014; 18(4) 305-310.

Hoffmann Brittany, Carlson Christie, Rao Deepa A. **Assessing the Use of Food Coloring as an Appropriate Visual Guide for Homogenously Mixed Capsule Powders in Extemporaneous Compounding .**

Int J Pharm Compound 2014 ; 18(4) : 341-344.

Lanze Amanda, Rudner Shara. Basics of Compounding: **Certification of Sterile Equipment and Facilities: What Pharmacists Need to Know.**

Int J Pharm Compound 2014; 18(5) : 397-39.

Coordinación :

- Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario de Pontevedra
e-mail: maria.del.carmen.davila.pousa@sergas.es

- M^a Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
e-mail: vila_mni@gva.es

Autores:

Ana María Martín de Rosales Cabrera. Hospital Fundación de Alcorcón. Madrid

M^a Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia.

Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Silvia Vázquez Blanco. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Editado por: Grupo de trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

C/ Rafael del Riego, 38

28045 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax:+34 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN 2386-4311

