

CONTROLES MICROBIOLÓGICOS

Pilar Gomis Muñoz

Farmacéutica adjunta HGU Doce de Octubre. Madrid

Grupo de Nutrición de la SEFH

pilar.gomis@salud.madrid.org

M^a Sagrario Pernía López

Farmacéutica adjunta HGU Gregorio Marañón. Madrid

Grupo de Farmacotecnia de la SEFH

mariasagrario.pernia@salud.madrid.org





Guía de buenas prácticas

Frecuencias recomendadas para la monitorización microbiológica.

Método	Frecuencia (zona de trabajo)	Frecuencia (entorno zona de trabajo)
Placas sedimentación	Cada sesión de trabajo	Semanalmente
Dedos de guantes	Al final de cada sesión	Al final de cada sesión
Placas de contacto	Semanalmente	Mensualmente
Muestras de aire	Trimestralmente	Trimestralmente



Controles Microbiológicos.

Control microbiológico ambiental

- En ausencia de control microbiológico del producto final la monitorización microbiológica del entorno cobra extrema importancia
- Los resultados de los ensayos microbiológicos requieren un análisis cuidadoso para evaluar las tendencias
- Se deben establecer niveles de alerta que si se exceden de forma aislada, puede no ser necesario tomar otras medidas
- Si se exceden los niveles con frecuencia se debe hacer una evaluación y tomar medidas para disminuirla

Guía de Buenas Prácticas



Controles Microbiológicos.

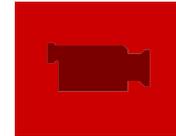
Control microbiológico ambiental

AIRE DE SALAS Y CABINAS

- ¿Cómo? Placas de impactación o aparatos de muestreo.
- Frecuencia:

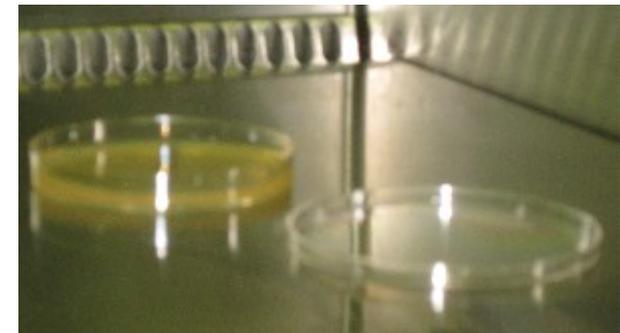
Cabina: en cada sesión de trabajo

Sala limpia: semanalmente



DEDOS DE GUANTES

- ¿Cómo? Placas.
- Frecuencia: al final de cada sesión



Controles Microbiológicos.

Validación de la técnica aséptica

Todas las personas que intervienen en la elaboración de medicamentos, excepto el personal de limpieza, deben demostrar mediante pruebas prácticas el conocimiento de al menos las siguientes áreas:

- Lavado de manos
- Limpieza de la zona de preparación de medicamentos
- Vestimenta
- Utilización de los equipos, materiales, utensilios o dispositivos
- Proceso aséptico según “Media fill test de la USP 797”

(Guía de BPP medicamentos en SFH)



Controles Microbiológicos.

Validación de la técnica aséptica

- Hacer el mismo proceso que haríamos para la elaboración de una mezcla intravenosa, una nutrición parenteral, un colirio, una inyección intravítrea,... pero con medios de cultivo
- Validación de la técnica aséptica de elaboración de nutrición parenteral en un servicio de farmacia según el 797 de la USP.



Nutr Hosp 2013;28(5):1494-1497



Controles Microbiológicos.

Validación de la técnica aséptica

ÁREA DE SALUD VII MURCIA ESTE
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Region de Murcia
Ente de Salud y Política Social

MANIPULADORES PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTERILES

Somufarh
Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria

FFI
Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia





Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy

Todo el personal que prepara medicación en el área limpia tiene que recibir un curso de:

- 20 h para farmacéuticos
- 40 h para técnicos

Además tienen una evaluación teórica y práctica para demostrar su competencia en la técnica aséptica antes de trabajar en el área y anualmente. La parte práctica la hacen simulando la preparación con medio de cultivo.

Trissel LA, Gentempo JA, Saenz LM, Woodard MY, Angeles CH Am J Health Syst Pharm April 15, 2007 64:837-841; doi:10.2146/060199





Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy

- **Grupo A: Dos años:** No se usaban guantes o se usaban guantes no estériles. Desinfección con alcohol isopropílico 70% al inicio.
- **Grupo B: Un año:** Se usaban guantes no estériles con desinfección con alcohol inicial y repetidamente a lo largo de la elaboración.
- **Grupo C: Un año:** Uso de guantes estériles con desinfección con alcohol al inicio y repetidamente.

Trissel LA, Gentempo JA, Saenz LM, Woodard MY, Angeles CH Am J Health Syst Pharm April 15, 2007 64:837-841; doi:10.2146/060199



Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy



Reducción significativa de contaminaciones en grupo B y C frente al A.

- A: 5.19% (28 de 539)
- B: 0.96% (3 de 311)
- C: 0.34% (1 de 296)

Trissel LA, Gentempo JA, Saenz LM, Woodard MY, Angeles CH Am J Health Syst Pharm April 15, 2007 64:837-841; doi:10.2146/060199





Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy

- Las cuatro contaminaciones de los grupos B y C fueron de personal que trabaja regularmente en área estéril.
- Los porcentajes de contaminación seguramente serán mayores en la práctica diaria.

Trissel LA, Gentempo JA, Saenz LM, Woodard MY, Angeles CH Am J Health Syst Pharm April 15, 2007 64:837-841; doi:10.2146/060199





Elaboración de productos estériles.

Lista de comprobación de adecuadas prácticas del personal que prepara nutrición parenteral

P. Gomis et al. Proceso 4 Formulación y elaboración. Farm Hosp. 2009;33(Supl 1):36-48

ANEXO VII. Lista de comprobación de adecuadas prácticas del personal que prepara nutrición parenteral¹⁵

Nombre del personal evaluador: _____

Nombre del personal evaluador: _____

Fecha: _____

Tipo de evaluación:
 Valoración inicial Valoración periódica
 Otros (especificar) _____

Parámetro	Conseguido Si/No	Comentarios
Higiene e indumentaria		
1 Ausencia de cosméticos y joyas		
2 Lavado quirúrgico de manos		
3 El personal se viste en la antesala		
4 Vestuario personal elaborador: calzas, gorro, mascarilla, bata, guantes estériles sin polvo		
5 Vestuario personal de apoyo: calzas, gorro, mascarilla, bata, guantes estériles sin polvo		
6 Uso de guantes estériles eventos de polvo		
7 Cambio de guantes tras contaminación		
Proceso		
8 No se introducen cartonajes en sala limpia		
9 No se acumulan productos dentro de la cabina		
10 No se almacenan materiales en la sala limpia		
11 Se limpia la cabina de flujo laminar (CFL) con detergente y se desinfecta con alcohol de 70º tras finalizar la jornada de trabajo		
12 No sale con la bata fuera de la sala limpia		
13 Cada vez que sale las calzas, guantes, mascarilla y gorro son reemplazados		
14 Circulación adecuada del personal y materiales		
15 Se descontamina la superficie externa de los envases con alcohol de 70º antes de su introducción en CFL		
16 No se realizan movimientos bruscos en el interior de la cabina		
17 Se desinfectan con alcohol 70º el tapón de los viales y el cuello de las ampollas		
18 No se toca los puntos críticos		
19 Apertura del embalaje de jeringas por las solapas		
20 No se toca con los dedos el cono hembra de las agujas		
21 Aire procedente del filtro HEPA dirigido hacia los puntos críticos		
22 Se trabaja como mínimo a 15 cm del borde externo de la CFL		
23 Apertura y extracción adecuadas del líquido de las ampollas		
24 Se filtran las soluciones procedentes de ampollas		
25 Se registra la fecha de apertura de viales multidosis parcialmente usados (heparina/insulina)		
26 Se desinfecta la CFL a intervalos regulares durante la elaboración		
27 Control de producto final: partículas, color, sueros, volumen y etiquetado		



Controles Microbiológicos.

Validación de la limpieza

- Se validará en las salas donde se elaboren preparados de riesgo medio o alta de contaminación
- Se realizará un control por contacto de las superficies y suelos
- Las pruebas se realizarán tras la limpieza de la sala blanca

(Guía de BPP medicamentos en SFH)



Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

¿Cuándo se requiere el test de esterilidad?

- La GBPP en Servicios de Farmacia Hospitalaria establece el riesgo de una preparación en función de 6 criterios
 - El proceso de la preparación.
 - La vía de administración de la preparación.
 - El perfil de seguridad del medicamento.
 - La cantidad de unidades preparadas.
 - La distribución de la preparación.
 - La susceptibilidad de contaminación microbiológica

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>





Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

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

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria.
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>



Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

¿Cuándo se requiere el test de esterilidad?

- Si el preparado es estable física y químicamente en las condiciones de conservación elegidas
- Y no superamos el periodo de estabilidad correspondiente a su nivel de riesgo



NO ES NECESARIO REALIZAR EL TEST DE ESTERILIDAD

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>



Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

Test de idoneidad. Diseño del test de esterilidad

- Sembrar en los 2 medios seleccionados el medicamento y luego
10-100 UFC de las cepas control
 - Tioglicolato: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium sporogenes*.
 - Tripticasa-soja: *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger*.
 - Blanco
- En total 4 frascos de cada medio se incubarán
 - Tioglicolato: 3 días a 30-35°C
 - Tripticasa-soja: 5 días a 20-25°C.
- Lectura: debe haber crecimiento, si no habría que modificar las condiciones





Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

Toma de muestras del lote preparado

Números de unidades en el lote	Número mínimo de unidades a examinar por medio, salvo excepción justificada y autorizada*
<i>Preparaciones parenterales</i> — Como máximo 100 envases — Más de 100 pero no más de 500 envases — Más de 500 envases	10 por ciento o 4 envases, elegir el mayor 10 envases 2 por ciento o 20 envases, elegir el menor
<i>Preparaciones oftálmicas y otras preparaciones no inyectables</i> — Como máximo 200 envases — Más de 200 envases — Si el producto se presenta en envases unidos, aplicar el esquema mostrado anteriormente para las preparaciones para uso parenteral	5 por ciento o 2 envases, elegir el mayor 10 envases
<i>Cajitas y otras suturas quirúrgicas para uso veterinario</i>	2 por ciento o 5 paquetes, elegir el mayor, hasta un máximo total de 20 paquetes
<i>Productos sólido a granel</i> — Hasta 4 envases — Más de 4 envases pero no más de 50 envases — Más de 50 envases	Cada envase 20 por ciento o 4 envases, elegir el mayor 2 por ciento o 10 envases, elegir el mayor
<i>Paquetes de antibióticos a granel preparados en la oficina de farmacia (mayor que 5 g)</i>	6 envases
* Si el contenido de un envase es suficiente para la siembra de dos medios, esta columna proporciona el número de envases necesarios para ambos medios juntos.	





Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

Toma de muestras del lote preparado

Cantidad por envase	Cantidad mínima a utilizar para cada medio, salvo excepción justificada y autorizada
<p><i>Líquidos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — menos de 1 ml — 1-40 ml — mayor que 40 ml y como máximo 100 ml — mayor que 100 ml <p><i>Líquidos antibióticos</i></p> <p><i>Otras preparaciones solubles en agua o en miristato de isopropilo</i></p>	<p>El contenido total de cada envase</p> <p>La mitad del contenido de cada envase pero como mínimo 1 ml</p> <p>20 ml</p> <p>10 por ciento del contenido del envase pero como mínimo 20 ml</p> <p>1 ml</p> <p>El contenido total de cada envase para proporcionar como mínimo 200 mg</p>
<p><i>Preparaciones insolubles, cremas y pomadas para poner en suspensión o en emulsión</i></p>	<p>El contenido total de cada envase para proporcionar como mínimo 200 mg</p>
<p><i>Sólidos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — menos de 50 mg — 50 mg o más pero menor que 300 mg — 300 mg a 5 g — mayor que 5 g 	<p>El contenido total de cada envase</p> <p>La mitad de cada envase pero como mínimo 50 mg</p> <p>150 mg</p> <p>500 mg</p>
<p><i>Catgut y otras suturas quirúrgicas para uso veterinario</i></p>	<p>3 segmentos de hilo (cada uno con una longitud de 30 cm)</p>



Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

Método 1: Por siembra directa

- Usar técnica aséptica para evitar falsos positivos
- Se inocula la muestra adecuada de medicamento en cada uno de los medios de cultivo
- Se incuban
 - Tioglicolato: 3 días a 30-35°C
 - Trypticase-soja: 5 días a 20-25°C
- Si se usan medios de cultivo líquidos no se puede superar el **10-20%**. Para volúmenes mayores habría que utilizar medios concentrados





Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

Método 2: Por filtración



Controles Microbiológicos.

Test de esterilidad

Resultados

- Si aparecen turbios existiría contaminación
- Si no existe turbidez la prueba sería negativa y el producto considerado estéril

Liberación paramétrica

- Si se aplica esterilización al término de la elaboración
- Si todos los controles del proceso son correctos
- El control durante todo el proceso es mayor garantía que el test de esterilidad



Real Farmacopea Española



Controles Microbiológicos.

Dificultades Test de esterilidad

Resultados



Controles Microbiológicos.

- Las NP no son un buen medio de cultivo debido a su alta osmolaridad y su pH bajo
- Sin embargo se han descrito contaminación con algunos microorganismos:
 - *Escherichia coli*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphilococcus aureus*
 - *Staphilococcus saprophytus*
 - *Candida albicans*
 - *Malassezia furfur*
 - *Serratia marcescens*
 - *Bacillus cereus*



Contaminación de las NP

- Las emulsiones lipídicas son un excelente medio de cultivo para gram +, gram – y hongos.

Lípidos > Aminoácidos > Glucosa

Lípidos > mezclas ternarias > mezclas binarias





Contaminación de las NP

- Las NP periféricas son mas proclives a contaminarse por su menor osmolaridad y mayor carga de lípidos
- La presencia de lípidos y vitaminas aumenta el crecimiento de algunos microorganismos como Staphylococcus aureus y Candida albicans





Contaminación de las NP

- **Crecimiento bacteriano:**
 - Temperatura (se inhibe en refrigeración)
 - pH
 - Bacterias : inhibido por bajo pH
 - Hongos: no inhibidos por bajo pH





Contaminación de las NP

- **Crecimiento bacteriano:**
 - Temperatura (se inhibe en refrigeración)
 - pH
 - Bacterias : inhibido por bajo pH
 - Hongos: no inhibidos por bajo pH

