



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVALUACIÓN DE LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS ESTÉRILES EN EL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE, SEGÚN LA MATRIZ DE RIESGO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor:	Belén Martínez Fernández
Modalidad:	Experimental
Tutor/a universidad:	Blanca Lumbreras Lacarra
Tutor/a hospital:	Ana Cristina Murcia López

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODO.....	8
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	27



RESUMEN

La preparación de mezclas intravenosas es una parte importante en todos los servicios de farmacia hospitalaria, ya que los fármacos parenterales presentan un mayor riesgo para el paciente y un mayor riesgo de contaminación microbiológica durante su manipulación. Por este motivo se elabora la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*, que propone una matriz de riesgo para la valoración de las preparaciones estériles. Según el nivel de riesgo obtenido (alto, medio o bajo), establece los requisitos de preparación y de conservación más adecuados. El objetivo de este estudio es evaluar todas las preparaciones de mezclas intravenosas realizadas en el servicio de farmacia del Hospital General Universitario de Elche, aplicando la matriz de riesgo propuesta.

Para la consecución del estudio, se revisan y actualizan todas las fichas de elaboración de las mezclas intravenosas para, posteriormente, recoger todos los datos necesarios y llevar a cabo la clasificación de las preparaciones.

Resultados: Se analizan un total de 87 preparaciones; ninguna es de riesgo alto, el 85% son de riesgo medio, y el 15% son de riesgo bajo. Con estos resultados se realizan recomendaciones sobre dónde y cómo preparar cada mezcla.

Principalmente se centra en las preparaciones de riesgo bajo, ya que son las únicas que según la matriz se podrían preparar en las unidades de enfermería de las plantas de hospitalización. Por tanto, en función de la clasificación se justificaría su preparación en el servicio de farmacia o se propondría transferirla a las unidades de enfermería con las recomendaciones necesarias.

Conclusión: Gracias a la aplicación de la matriz de riesgo, podemos asegurar unas condiciones de preparación más adecuadas, proporcionando así una mejor organización y utilización de los recursos a todas las partes implicadas.

INTRODUCCIÓN

Gran parte de los medicamentos estériles comercializados no se presentan listos para administrar y, en consecuencia, se debe recurrir a la preparación de mezclas intravenosas que se adapten a la situación clínica del paciente según los requerimientos individuales. Estas pueden prepararse con cierta facilidad a partir de medicamentos fabricados industrialmente disponibles en el mercado, que deben ser manipulados y acondicionados previamente antes de su administración al paciente¹.

La preparación de medicamentos estériles incluye todas las operaciones de dosificación, fraccionamiento, reconstitución, mezclado, dilución, identificación y acondicionamiento de los nuevos envases. Esta debe realizarse siguiendo los criterios de calidad y seguridad necesarios, como se indica en las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (NCF), y aplicando la gestión de riesgos para la calidad². El farmacéutico de hospital es el profesional responsable desde la preparación hasta la administración y debe garantizar la calidad durante todo el proceso.

Los medicamentos parenterales poseen un mayor potencial de riesgo para el paciente y un mayor riesgo de contaminación microbiológica durante su manipulación, siendo el tipo de medicamento más frecuentemente implicado en los errores de medicación (EM), provocando el 56% de estos³.

Por este motivo, numerosos documentos de consenso, guías de calidad en el ámbito sanitario internacional^{4,5} y fundamentalmente la Resolución Europea CM/ResAp(2011)1 *sobre los requerimientos de calidad y seguridad para los medicamentos preparados en los servicios de farmacia para cubrir las necesidades especiales de los pacientes*⁶ publicada en enero de 2011 por el Consejo de Europa, recomiendan que la preparación de medicamentos estériles parenterales se realice siempre de forma centralizada en el servicio de farmacia y se entreguen listos a enfermería para su administración.

Sin embargo, la limitada capacidad de los servicios de farmacia para preparar todos los medicamentos, obliga a una gestión eficiente de los recursos y del tiempo para seleccionar qué productos de mayor riesgo deben ser preparados en las unidades centralizadas de forma prioritaria.

En esta línea, se elabora la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria (GBPP)*⁷, teniendo en cuenta las directrices recogidas en la Resolución Europea CM/ResAP (2011)¹ y de acuerdo con estándares de calidad internacionales. Esta guía sirve para dotar a los servicios farmacéuticos hospitalarios de un conjunto de directrices con carácter de recomendación, que garanticen la calidad de los medicamentos preparados y la seguridad de los pacientes, a la vez que aportan un marco de seguimiento y monitorización de estos procesos en el ámbito hospitalario.

La GBPP propone una matriz de riesgo para la valoración de las preparaciones estériles con el fin de determinar el nivel de calidad en el proceso de preparación. El nivel de riesgo obtenido según la matriz de riesgo (alto, medio o bajo), condiciona tanto los requisitos de la zona de preparación como los plazos de validez y las condiciones de conservación del preparado. De forma definitiva, establece que las preparaciones de riesgo medio y alto siempre se deben elaborar en el servicio de farmacia bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado. En cambio, las preparaciones de riesgo bajo son las únicas aceptadas para su elaboración en la unidad de enfermería en planta, por su menor riesgo de contaminación microbiológica, su simple manipulación y su utilización inmediata.

Basándose en esta matriz de riesgo para preparaciones estériles, se han publicado varios trabajos relacionados. Un estudio establece plazos de validez más adecuados para las mezclas citostáticas preparadas en un servicio de farmacia hospitalaria, comparando su estabilidad fisicoquímica “teórica” con su periodo de validez y requisitos de conservación recomendados según el nivel de riesgo asignado⁸. Otro estudio elabora unas recomendaciones acerca del lugar de preparación de todos los medicamentos de administración parenteral incluidos en la guía farmacoterapéutica de un hospital. Según el nivel de riesgo

obtenido y la alta o baja estabilidad de las preparaciones, se recomienda realizar en el servicio de farmacia o en las unidades de enfermería en planta de hospitalización⁹. Además, otros hospitales nacionales encargados del diseño de la matriz de riesgo, la han aplicado y ya disponen de una evaluación de sus preparaciones estériles según la matriz de riesgo recomendada, pudiendo tener posteriormente una aplicación práctica¹⁰.

En este caso, el servicio de farmacia del Hospital General Universitario de Elche tiene una gran carga de trabajo con la preparación de mezclas intravenosas en sala blanca, ya que cada año se incrementa el número de preparaciones a realizar. En el año 2017 se prepararon un total de 17.269 unidades, en el año 2016 un total de 13.317 unidades, y en el año 2015 un total de 10.000 unidades. Esto significa que cada año aproximadamente se aumenta en 3.000/4.000 unidades (20%) el número de mezclas preparadas, lo que supone un gran volumen para la capacidad de la Unidad de Nutrición y Mezclas Intravenosas.

En las salas blancas con cabina de flujo laminar horizontal y/o vertical con ambiente controlado, también se preparan nutriciones parenterales, mezclas citostáticas, mezclas con fármacos biopeligrosos, preparaciones oftálmicas y preparaciones para ensayos clínicos, lo que conlleva un enorme esfuerzo por parte de todos los profesionales sanitarios. Esto implica aumento de la carga asistencial, necesidad continua de personal cualificado en la manipulación, y dotación de un espacio adecuado y controlado microbiológicamente, que finalmente supone una gran inversión económica.

Por ello planteamos este estudio, cuyo objetivo es evaluar el nivel de riesgo de las preparaciones de mezclas intravenosas realizadas en el servicio de farmacia del Hospital General Universitario de Elche, aplicando la matriz de riesgo propuesta por la GBPP. Para aquellas clasificadas de “bajo riesgo”, se justificará su elaboración en el servicio de farmacia, o en algunos casos, se valorará la posibilidad de transferir su preparación desde el servicio de farmacia a las unidades de enfermería en planta de hospitalización de nuestro hospital. Se tendrán en cuenta diversos aspectos como coste del fármaco, estabilidad fisicoquímica y microbiológica del preparado tanto en su forma reconstituida

como en dilución con otros componentes de la mezcla, optimización de los viales, etc. De esta manera, se podrá elaborar una propuesta o recomendación sobre dónde y cómo realizar cada preparación, y si esto se aplicara, podría suponer una reducción del tiempo y de la carga de trabajo para el servicio en general.

La preparación es posible con el trabajo conjunto de personal de enfermería y de auxiliar de enfermería, más el farmacéutico adjunto de la Unidad de Nutrición y Mezclas Intravenosas, que valida las prescripciones médicas y organiza y controla la preparación de las mezclas en la sala estéril.

El estudio cuenta con el consentimiento del Jefe de Servicio y la validación por parte de la farmacéutica adjunta de la unidad.



MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza un estudio experimental de un mes de duración en el área de preparación de estériles del servicio de farmacia del Hospital General Universitario de Elche, en el que se analiza el nivel de riesgo de las preparaciones estériles en base a la GBPP.

El objetivo primario es establecer el nivel de riesgo de los preparados estériles y adecuar su lugar de preparación, y el objetivo secundario es revisar y actualizar las fichas de elaboración de los preparados estériles. De acuerdo a estos objetivos, el estudio se lleva a cabo en varias fases.

En la primera fase, se revisan y actualizan todas las fichas de elaboración (o PNTs) de los preparados intravenosos que se elaboran en el área de estériles, como se explicará más adelante.

En la segunda fase, se establece el nivel de riesgo de cada una de las fichas de elaboración revisadas, según la matriz de riesgo propuesta por la GBPP. Para ello se diseña una base de datos en formato Excel en la que se recogen datos específicos de cada preparado, clasificación y nivel de riesgo obtenido, y por último, las recomendaciones de preparación y conservación.

Una vez obtenido el nivel de riesgo de cada preparación, se revisarán aquellas de riesgo bajo y se evaluará la continuidad de preparación en el servicio de farmacia o se valorará su posible preparación en las unidades de enfermería de las plantas de hospitalización.

Para la preparación de mezclas parenterales, el servicio de farmacia dispone de una sala blanca o zona de preparación con presión positiva, que contiene dos cabinas de flujo laminar horizontal (TEISTAR-MH Grado A Clase ISO 5), con objeto de evitar o disminuir la contaminación de las preparaciones por parte del personal. La presión positiva de esta sala evita la entrada de aire del exterior a la sala.

PRIMERA FASE: Revisión y actualización de las fichas de elaboración (o PNTs)

En el servidor del hospital, en la parte del servicio de farmacia, existe una carpeta con todas las fichas de elaboración de las mezclas intravenosas que se preparan actualmente en la sala estéril. Estas fichas por supuesto también se encuentran en formato papel en el interior de la sala para estar disponibles en todo momento para el personal que requiera su consulta a la hora de realizar la preparación.

De cada una de las fichas de elaboración se comprueban y revisan diferentes aspectos:

- ✓ Estabilidad y condiciones de conservación en las diferentes formas. Se comprueba la estabilidad a temperatura ambiente, nevera o congelador, tanto de los viales reconstituidos como de la mezcla diluida en su envase de acondicionamiento final. También si fuera necesaria una conservación especial, por ejemplo, protegido de la luz.
- ✓ Proceso de elaboración y cálculos necesarios. Se comprueban datos más específicos como cálculos de dosis, volumen de reconstitución necesario, volumen final de la mezcla, vehículo, volúmenes a extraer o a aditivar, concentraciones intermedias y finales. De igual manera se debe verificar que el material, el tipo de campana de flujo, el control de calidad, y el envasado y etiquetado final, es el correcto y adecuado para esa preparación.
- ✓ Adaptación al formato “modelo” de fichas de elaboración (**Figura 1**). La carpeta dispone de un “modelo” que contempla todos los puntos necesarios que deben aparecer en una correcta ficha de elaboración:

1. Nombre del preparado
2. Forma farmacéutica
3. Fórmula
4. Preparado por

5. Material
6. Elaboración
7. Envasado
8. Conservación
9. Etiquetado
10. Usos
11. Observaciones
12. Registros
13. Control de calidad
14. Bibliografía
15. Última revisión

Para la obtención de datos de estabilidad físico-química y condiciones de conservación, se consulta información en Stabilis®, PubMed®, Lexicomp®, Micromedex® y fichas técnicas disponibles en el CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS). Respecto al proceso de elaboración y cálculos, prácticamente toda la información se consulta en las fichas técnicas disponibles en el CIMA, o en su defecto, en la EMA (European Medicines Agency).

Figura 1. Ejemplo de ficha de elaboración que sigue / cumple con el “modelo” propuesto.

- **NOMBRE DEL PREPARADO:** **IMIGLUCERASA (Cerezyme®)**
 - **FORMA FARMACÉUTICA:** Solución estéril
 - **FORMULA:**
 Cerezyme® (Imigluerasa) 400 UI/vialDosis prescrita
 Suero fisiológico viaflo® Diluir en un volumen total entre 100 y 200 ml

- **PREPARADO POR:** Enfermero/a
 - **MATERIAL:**

Fármaco	Viales necesarios de Cerezyme®
Suero	Bolsa viaflo® de 100 ml de SSF
API	Ampollas de API de 10ml
Material	Jeringas de 10 ml y agujas

- **ELABORACIÓN:**
 En campana de flujo laminar HORIZONTAL

1. Reconstituir viales necesarios según dosis prescrita: cada vial se reconstituye con 10 ml de API.
2. Si hay que reconstituir más de 5 viales extraer de la bolsa de SSF 10ml por cada vial que exceda del quinto; ej si fueran 7 viales, habría que extraer de la bolsa de fisiológico 20 ml (2 x10 ml).
3. Una vez reconstituido todo el Cerezyme® se trasvasa a la bolsa viaflo de 100 ml de suero fisiológico. Se homogeniza, tapa y etiqueta (indicad el volumen total: volumen de Cerezyme® más los 115 ml de la bolsa de s fisiológico, *aunque pone 100 ml en verdad viene cargado con 115 ml*, ejemplo si se han usado 3 viales de Cerezyme® = 3x 10 (30 ml) + 115 ml = total 145 ml).

- **ENVASADO:** Bolsa viaflo® de 100 ml estéril.
 - **CONSERVACION:** La solución es estable 24 horas en nevera. Proteger de la luz.
 - **ETIQUETADO:**

H.G.U.de Elche	S.Farmacia
Cerezyme® (IMIGLUCERASA)	
Nº de unidades / Volumen total	
Administrar en 60-120 min	
Lote:	Prep:
Cad: 24h en nevera	
Proteger de la luz	

- **USOS:** Enfermedad de Gaucher.
 - **OBSERVACIONES:** Vía Intravenosa. La bolsa de Viaflo® de 100 ml (115 ml reales) admite añadir 57 ml, por eso si el volumen a añadir excede de 5 viales reconstituidos quitamos volumen a la bolsa.
 - **REGISTROS:** Registrar el lote original del CEREZYME en la etiqueta y en la hoja de registro.
 - **CONTROL DE CALIDAD:** Visual.
 - **BIBLIOGRAFÍA:** Información técnica del laboratorio fabricante y ficha técnica de Cerezyme®.
 - **ÚLTIMA REVISION:**

FECHA	ELABORACION POR	MODIFICACION (Qué y quién)	VALIDACIÓN
05/03/2010	Javier Maiques		Leticia Soriano
16/06/2014	Laura González	Revisada estabilidad según FT	Ana Murcia
27/08/2014	Ana Amorós		Ana Murcia
29/01/2015	Beatriz Botella		Arantxa Andújar
26/04/2018	Belén Martínez	Revisión	Ana Murcia

SEGUNDA FASE: Recogida de datos y clasificación según la matriz de riesgo para preparaciones estériles

En primer lugar se explica de forma clara y concisa el fundamento y principios básicos de la matriz de riesgo para su posterior aplicación en la clasificación de las mezclas intravenosas.

Según la matriz de riesgo para preparaciones estériles, los criterios de decisión para la evaluación de riesgos se agrupan en 6 categorías:

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

A cada categoría se le asigna un factor alfabético de graduación del riesgo que va desde la A a la D, siendo éste el valor de mayor riesgo, reservado para aquellas preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. Si para una preparación existen varias posibilidades dentro de una misma categoría, se debe elegir siempre la de mayor riesgo. Finalmente, se obtiene una combinación de 6 letras, que lleva a tres posibles niveles de riesgo: bajo, medio y alto.

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

Según la matriz, para las preparaciones de **riesgo medio y alto** se considera necesaria la elaboración en el servicio de farmacia bajo campana de flujo laminar situada en un entorno controlado. Las preparaciones de **riesgo bajo** pueden elaborarse de igual manera en el servicio de farmacia, o por el contrario, son las únicas que se pueden preparar en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.

Respecto a la estabilidad y condiciones de conservación de las preparaciones estériles, la elaboración en sala blanca en el servicio de farmacia permite aportar unos plazos de validez mayores en todos los casos (**Tabla 1**). Por el contrario, las preparaciones de riesgo bajo que se elaboren en la unidad de enfermería en planta, solo disponen de un plazo de validez máximo de 1 hora, es decir, son de “uso inmediato”.

Tabla 1. *Plazo de validez según preparación en sala blanca en el servicio de farmacia.*

Riesgo	Tª ambiente	Frigorífico (2-8°C)	Congelador (≤ -20°C)
BAJO	48 h	14 días	45 días
MEDIO	30 h	9 días	45 días
ALTO	24 h	3 días	45 días

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

De igual manera, los riesgos asociados a la situación clínica del paciente no se incluyen en la matriz dado que es difícil saber con antelación a qué tipo de paciente se administrará la preparación. Cada hospital debe establecer las medidas necesarias para minimizar el riesgo de error o de contaminación microbiológica en las preparaciones destinadas a los pacientes más vulnerables, como por ejemplo pacientes inmunodeprimidos, recién nacidos prematuros o pacientes críticos.

En la **Tabla 2** se muestra la matriz de riesgo para preparaciones estériles en la cual nos basamos para la clasificación de los preparados, y en la **Tabla 3** se muestran los requisitos de preparación y de conservación adecuados en función del nivel de riesgo obtenido de cada preparado.

Tabla 2. Matriz de riesgo para preparaciones estériles.

MATRIZ PREPARACIONES ESTÉRILES	
Proceso de preparación	
<ul style="list-style-type: none"> Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes. Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final. Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m², dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h) Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O₂), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Mezclas de 3 medicamentos diferentes. Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final. Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). Preparados sensibles a la luz o temperatura. Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Mezclas de 2 medicamentos diferentes. Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final. Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos. 	A
Vía de administración de la preparación	
<ul style="list-style-type: none"> Intratecal. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleurales, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica. 	A
Perfil de seguridad del medicamento	
<ul style="list-style-type: none"> Potencialmente letales en caso de sobredosis. Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Estrecho margen terapéutico. Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos). 	B
<ul style="list-style-type: none"> Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración) 	A
Cantidad de unidades preparadas	
<ul style="list-style-type: none"> Más de 25 unidades/lote 	C
<ul style="list-style-type: none"> Entre 25 y 3 unidades/lote 	B
<ul style="list-style-type: none"> 1 ó 2 unidades 	A
Susceptibilidad contaminación microbiológica	
<ul style="list-style-type: none"> Transferencia de productos mediante sistemas abiertos. Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la mezcla. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h. Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto). 	C
<ul style="list-style-type: none"> Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas. Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos). Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto). 	B
<ul style="list-style-type: none"> Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación. Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas. 	A
Distribución de la preparación	
<ul style="list-style-type: none"> Uso exclusivo para otros hospitales. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales). 	B
<ul style="list-style-type: none"> Uso exclusivo para el hospital que lo prepara. 	A

Tabla 3. Nivel de riesgo y requisitos de la preparación / conservación.

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

A continuación, una vez conocido el funcionamiento de la matriz de riesgo y revisadas y actualizadas todas las fichas de elaboración, se elabora una tabla de recogida de datos mediante la utilización del programa informático Microsoft Excel. De cada fármaco / preparación se recogen los siguientes datos:

- ✓ Respecto al fármaco: principio activo y descripción de la mezcla.
- ✓ Respecto a la reconstitución: volumen necesario por vial y estabilidad.
- ✓ Respecto a la mezcla: vehículo utilizado y estabilidad.

En esta misma tabla también se realiza la clasificación de todas las preparaciones en función de las 6 categorías propuestas en A, B, C o D (según categoría). Con ello, se representan varias columnas: la combinación de letras, el nivel de riesgo, los requisitos de preparación y los requisitos de conservación adecuados al nivel de riesgo obtenido. La **Tabla 4** es un ejemplo de cómo se realiza la clasificación de los preparados, en este caso, la preparación de imiglucerasa (Cerezyme® solución).

Tabla 4. Ejemplo de clasificación por la matriz de riesgo para preparaciones estériles.

MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARACIONES ESTÉRILES		
IMIGLUCERASA: Cerezyme® Solución		
1. Proceso de preparación		C
2. Vía de administración de la preparación		B
3. Perfil de seguridad del medicamento		A
4. Cantidad de unidades preparadas		A
5. Susceptibilidad de contaminación microbiológica		A
6. Distribución de la preparación		A
NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE PREPARACIÓN / CONSERVACIÓN		
Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación
MEDIO	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 horas a TA • 9 días a 2-8°C • 45 días ≤ -20°C • 90 días liofilizado

Para la clasificación de todas las preparaciones según la matriz de riesgo, se consultan datos en diversas fuentes:

- Sobre el perfil de seguridad del medicamento:
 - ✓ Listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico y de especial control médico, según la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).
 - ✓ Fichas técnicas disponibles en el CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS).
 - ✓ Listado de medicamentos de alto riesgo, según el ISMP (Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos)¹¹.
- Sobre el resto de categorías de clasificación, se puede encontrar toda la información necesaria en las fichas de elaboración (disponibles en el servidor del hospital), junto con las fichas técnicas de cada fármaco.

RESULTADOS

Se han analizado 87 preparados estériles diferentes (**Tabla 5**): ninguna preparación ha resultado de riesgo alto, 74 (85%) son preparaciones de riesgo medio, y 13 (15%) son preparaciones de riesgo bajo.

Las preparaciones de **riesgo alto** se obtienen cuando el conjunto de letras contiene al menos una D. Como podemos ver en la matriz de riesgo, el grado D solo se consigue si la vía de administración de la preparación es intratecal, o si la transferencia de productos se hace mediante sistemas abiertos o la elaboración es a partir de productos no estériles que requieren esterilización terminal. Como no se cumple ninguna de estas premisas, ninguna preparación ha resultado de riesgo alto.

Las 74 preparaciones de **riesgo medio** se obtienen cuando el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y ninguna D). Según la matriz de riesgo, estas se deben preparar en el servicio de farmacia bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca). Además, los requisitos de conservación recomendados son 30 horas a temperatura ambiente, 9 días en nevera (2-8°C), 45 días en congelador ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) o 90 días liofilizado.

Las 13 preparaciones de **riesgo bajo** se obtienen cuando el conjunto de letras contiene menos de tres B (y ninguna C ni D). Según la matriz de riesgo, estas se pueden preparar de igual manera que las anteriores en el servicio de farmacia bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado. En este caso, los requisitos de conservación recomendados serían 48 horas a temperatura ambiente, 14 días en nevera (2-8°C), 45 días en congelador ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) o 90 días liofilizado.

Sin embargo, de acuerdo con el objetivo del estudio y con los requisitos establecidos por la matriz, se establece que también se pueden preparar en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado. En este caso, las preparaciones realizadas deben ser de “uso inmediato”, con una estabilidad máxima de 1 hora a temperatura ambiente o nevera (2-8°C), y no se deben congelar.

Las preparaciones obtenidas de riesgo bajo son las siguientes, y se agrupan según el motivo por el cual se determina su lugar de preparación, como se explicará y justificará más adelante:

- ✓ Anidulafungina (Ecalta®), Caspofungina (Cancidas®), Dalbavancina (Xydalba®), Tigeciclina (Tygacil®), Ceftazidima/Avibactam (Zavicefta®) y Ceftolozano/Tazobactam (Zerbaxa®)
- ✓ Aztreonam (Azactam®), Linezolid (Zyvoxid®) y Lacosamida (Vimpat®), tanto en dilución como en sellado de vial estéril
- ✓ Ig Antihepatitis B (Igantibe®)
- ✓ Cloruro sódico hipertónico al 3%
- ✓ Eculizumab (Soliris®)

Respecto a los plazos de validez recomendados según los requisitos de conservación, se asume que la estabilidad fisicoquímica de la preparación es igual o superior al plazo de validez indicado. En caso contrario, el plazo de validez debe coincidir con el periodo máximo de estabilidad fisicoquímica de la preparación. Cuando se asignen plazos de validez superiores, deben estar documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación debe ser igual a la recogida en la bibliografía.

Tabla 5. Tabla final de resultados.

FÁRMACO		DESCRIPCIÓN	RECONSTITUCIÓN		MEZCLA		REVISIÓN FICHA	COMBINACIÓN DE LETRAS	NIVEL DE RIESGO	REQUISITOS DE PREPARACIÓN	REQUISITOS DE CONSERVACIÓN
PRINCIPIO ACTIVO	VOLUMEN/ VIAL		ESTABILIDAD	VEHÍCULO	ESTABILIDAD						
ABATACEPT	10ml API	Orencia® Solución (500-750-1000mg / 100ml)	24h a 2-8°C	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
AGALSIDASA ALFA	NP	Replagal® Solución (mg / 100ml)	NP	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
AGALSIDASA BETA	1,1 / 7,2ml API	Fabrazyme® Solución (mg / 250ml)	No datos	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
ALBÚMINA	NP	Solución de albúmina al 5%	NP	SSF 0,9%	5 días a TA	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
ALEMUTUZUMAB	NP	Lemtrada® Solución (12mg / 100ml)	NP	SSF 0,9%	8h a 2-8°C > PL	OK	BBAABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
ALFA-1-ANTITRIPSINA	40ml API	Prolastina® Solución	3h a TA	NP	NP	OK	CBAABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
AMPICILINA	4ml API	Ampicilina Solución (10mg/ml)	No datos	SSF 0,9%	24h a TA ó 3 días a 2-8°C > PL	OK	BBAABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	12ml API	Ambisome® Solución inhalada (4mg/ml)	24h a TA ó 7 días a 2-8°C > PL	NP	NP	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	12ml API	Ambisome® Solución neonatos (1mg/ml)	24h a TA ó 7 días a 2-8°C > PL	SG 5%	72h a TA ó 7 días a 2-8°C	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	12ml API	Ambisome® Solución (mg / 100ml)	24h a TA ó 7 días a 2-8°C > PL	SG 5%	72h a TA ó 7 días a 2-8°C	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
ANDULAFUNGINA	30ml API	Ecaltta® Solución (50-100-200mg)	2 días a TA ó 5 días a 2-8°C	SSF 0,9%	6 días a 2-8°C	OK	ABAAAA	BAJO	Unidad de enfermería en	*1h a TA/1h a 2-8°C / No congelar	
AZATIOPRINA	10ml API	Imure® Solución (2mg/ml)	5 días a 2-8°C	SSF 0,9%	48h a TA ó 14 días a 2-8°C > PL	OK	CBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
AZATIOPRINA	10ml API	Imure® Solución (mg / 100ml)	5 días a 2-8°C	SSF 0,9%	8 días a TA ó 16 días a 2-8°C > PL	OK	CBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
AZTREONAM	4ml API	Azactam® Solución (500mg / 100ml)	No datos	SSF 0,9%	7 días a 2-8°C	OK	ABAAAA	BAJO	Unidad de enfermería en	*1h a TA/1h a 2-8°C / No congelar	
BACILLUS CALMETTE GUERIN	1ml SSF 0,9%	BCG Live USP® Solución (120mg / 50ml)	No datos	SSF 0,9%	2h a 2-8°C > PL	OK	CACABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
BELMUMAB	1,5 / 4,8ml API	Benlysta® Solución (mg / 250ml)	8h a TA ó 2-8°C	SSF 0,9%	8h a TA ó 2-8°C	OK	CBAABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
CASPOFUNGINA	NP / 10,5ml API	Cancidas® Solución (35-50-70mg)	NP / No datos	SSF 0,9%	24h a TA ó 48h a 2-8°C	OK	ABAAAA	BAJO	Unidad de enfermería en	*1h a TA/1h a 2-8°C / No congelar	
CEFOTAXIMA	10ml API	Cefotaxima Solución desensibilización	No datos	SSF 0,9%	24h a TA	OK	BBABAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM	NP / 10ml API	Zavicefta® Solución (mg / 100ml)	Uso inmediato	SSF 0,9%	12h a TA ó 24h a 2-8°C	OK	ABAAAA	BAJO	Unidad de enfermería en	*1h a TA/1h a 2-8°C / No congelar	
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	NP / 10ml API	Zerbaxa® Solución (mg / 100ml)	NP / 4 días a 2-8°C > PL	SSF 0,9%	24h a 2-8°C > PL	OK	BBAAAA	BAJO	Unidad de enfermería en	*1h a TA/1h a 2-8°C / No congelar	
CICLOSPORINA	NP	Sandimmun® Solución	NP	SSF 0,9%	14 días a TA	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C	
LEYENDA:											
ROJO	Medicamento peligroso grupo 2										
NARANJA	Medicamento peligroso grupo 3										
VERDE	Preparación de riesgo bajo										
API = Agua para inyección / SSF = Suero salino fisiológico / SG = Suero glucosado / NP = No precisa / PL = Protegido de la luz											
Se asume que los medicamentos considerados como peligrosos (grupo 2 o 3), siempre se deben preparar en campana de flujo laminar vertical y con las precauciones y medidas necesarias para su manipulación y administración.											
* De acuerdo con el objetivo del estudio, se establece que los requisitos de preparación de estas son en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.											

Tabla 5. Tabla final de resultados (cont.).

PRINCIPIO ACTIVO	FÁRMACO	DESCRIPCIÓN	RECONSTITUCIÓN		MEZCLA		REVISIÓN	COMBINACIÓN DE LETRAS	NIVEL DE RIESGO	REQUISITOS DE PREPARACIÓN	REQUISITOS DE CONSERVACIÓN
			VOLUMEN/ VIAL	ESTABILIDAD	VEHÍCULO	ESTABILIDAD					
CLORURO SÓDICO		Solución hipertónica de NaCl al 3%	NP	NP	SSF 0,9%	Uso inmediato	OK	AABAAA	BAJO	Umbra de enfermería en	*1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar
DALBAVANCINA		Xydalba® Solución (500-1000-1500mg)	25ml API	48h a 2-8°C	SG 5%	48h a 2-8°C	OK	ABAAAA	BAJO	Umbra de enfermería en	*1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar
DAPTOMICINA		Cubicin® Solución en jeringa diálisis (5mg/ml)	10ml SSF 0,9%	15 días a 2-8°C	SSF 0,9%	12h a TA ó 7 días a 2-8°C	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
DAPTOMICINA		Cubicin® Solución (mg / 100ml)	NP / 7 / 10ml SSF 0,9%	NP / 15 días a 2-8°C	SSF 0,9%	12h a TA ó 7 días a 2-8°C	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
ECULIZUMAB		Soliris® Solución (600-900mg)	NP	NP	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	ABAAAA	BAJO	Umbra de enfermería en	*1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar
ERITROMICINA		Pantomicina® Solución (250mg / 100ml)	20ml API	No datos	SSF 0,9%	14 días a 2-8°C > PL	OK	BBABAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
FENITOÍNA		Fenitoina Jeringa precargada (50mg/ml)	NP	NP	NP	14 días a 2-8°C	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
FOSCARNET		Foscavir® Solución	NP	NP	NP	7 días a TA	OK	CCCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
GANCICLOVIR		Cymevene® Solución (4mg/ml)	10ml API	12h a TA	SSF 0,9%	28 días a 2-8°C > PL	OK	CBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
GANCICLOVIR		Cymevene® Solución (10mg/ml)	10ml API	12h a TA	SG 5%	28 días a 2-8°C > PL	OK	CBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
GANCICLOVIR		Cymevene® Solución (mg / 100ml)	10ml API	12h a TA	SSF 0,9%	14 días a 2-8°C	OK	CBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
GENTAMICINA		Genta Gobens® Solución para sellado (6mg/ml)	NP	NP	SSF 0,9%	7 días a 2-8°C	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
IG HEPATITIS B		Iganitbe® Jeringa precargada (100UI / 0.5ml)	NP	NP	NP	1 mes a 2-8°C	OK	ABABAA	BAJO	Umbra de enfermería en	*1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar
IG DE CONEJO ANTIMOCITOS		Timoglobulina® Solución (mg / 500ml)	5ml API	24h a 2-8°C	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
IG HUIMANA NORMAL		Flebogamma Dif® Solución 5%	NP	NP	NP	1 mes a 2-8°C	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
IMIGLUCERASA		Cerezyme® Solución	10ml API	No datos	SSF 0,9%	24h a 2-8°C > PL	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
IMPENEM		Impipenem Solución desensibilización	10ml SSF 0,9%	No datos	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	BBABAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
INFLIXIMAB		Inflixtra® / Remsima® Solución (mg / 250ml)	10ml API	24h a TA ó 35 días a 2-8°C > PL	SSF 0,9%	24h a 2-8°C > PL	OK	CBBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
INFLIXIMAB		Remicade® Solución (mg / 250ml)	10ml API	24h a TA ó 35 días a 2-8°C > PL	SSF 0,9%	24h a 2-8°C > PL	OK	CBBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LACOSAMIDA		Vimpat® Solución (mg / 100ml)	NP	NP	SSF 0,9%	24h a TA	OK	ABBAAA	BAJO	Umbra de enfermería en	*1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar
LACOSAMIDA		Vimpat® Solución en vial estéril	NP	NP	NP	14 días a 2-8°C	OK	ABBAAA	BAJO	Umbra de enfermería en	*1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar
LEYENDA:											
ROJO	Medicamento peligroso grupo 2										
NARANJA	Medicamento peligroso grupo 3										
VERDE	Preparación de riesgo bajo										
API = Agua para inyección / SSF = Suero salino fisiológico / SG = Suero glucosado / NP = No precisa / PL = Protegido de la luz											

Se asume que los medicamentos considerados como peligrosos (grupo 2 o 3), siempre se deben preparar en campana de flujo laminar vertical y con las precauciones y medidas necesarias para su manipulación y administración.

* De acuerdo con el objetivo del estudio, se establece que los requisitos de preparación de estas son en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.

Tabla 5. Tabla final de resultados (cont.).

PRINCIPIO ACTIVO	FÁRMACO	DESCRIPCIÓN	RECONSTITUCIÓN		MEZCLA		REVISIÓN	COMBINACIÓN DE LETRAS	NIVEL DE RIESGO	REQUISITOS DE PREPARACIÓN	REQUISITOS DE CONSERVACIÓN
			VOLUMEN/ VIAL	ESTABILIDAD	VEHÍCULO	ESTABILIDAD					
LAFONIDASA	Aldurazyme® Solución (UI / 250ml)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LEVOBUFVACAINA	Chirocane® Solución (1,25-0,625 mg/ml)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	7 días a TA	OK	ACBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LEVOTIROXINA	Levotroid® Solución en jeringa precatgada	5ml SSF 0,9%	7 días a 2-8°C > PL	NP	NP	NP	OK	BBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LEVOTIROXINA	Levotroid® Solución en jeringa precatgada (10mcg / 0,5ml)	5ml SSF 0,9%	No datos	NP	SSF 0,9%	Uso inmediato	OK	BBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LEVOTIROXINA	Levotroid® Solución (50mcg / 0,5ml)	5ml API	7 días a 2-8°C > PL	NP	NP	NP	OK	BBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LINEZOLID	Zyvoxid® Solución en jeringa precatgada	NP	NP	NP	NP	5 días a 2-8°C	OK	ABABAA	BAJO	enfermería en *1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar.	No congelar.
MEROPENEM	Meropenem Solución desensibilización	20ml SSF 0,9%	No datos	NP	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	BBABAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
METOTREXATO	Metotrexato Solución en jeringa precatgada	NP	NP	NP	NP	48h a 2-8°C	OK	CBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
MICOFENOLATO DE MOFETILO	Cellcept® Solución	NP / 14ml SG 5%	No datos	NP	SG 5%	7 días a 2-8°C	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
NATALIZUMAB	Tysabri® Solución (300mg / 100ml)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	8h a 2-8°C	OK	CBBABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
OCRELIZUMAB	Ocrevus® Solución (300-600mg)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	8h a TA ó 24h a 2-8°C > PL	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
OMALIZUMAB	Xolair® Solución en jeringa precatgada	1,4ml API	4h a TA ó 8h a 2-8°C	NP	NP	NP	OK	CBBABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
OXITOCINA	Syntocinon® Solución (10UI / 500ml)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	48h a TA ó 14 días a 2-8°C > PL	OK	BBBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
OXITOCINA	Syntocinon® Solución (20UI / 500ml)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	48h a TA ó 14 días a 2-8°C > PL	OK	BBBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
OXITOCINA	Syntocinon® Solución en jeringa precatgada (10UI/ml)	NP	NP	NP	NP	24 días a 2-8°C	OK	CBBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
PENTAMIDINA	Pentacarina® Solución (mg / 250ml)	3ml API	24h a 2-8°C	NP	SG 5%	48h a TA > PL	OK	CBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
PIPERACILINA/ TAZOBACTAM	Piperacilima/Tazobactam Solución en infusor 24h (240ml)	20ml API	No datos	NP	SSF 0,9%	24h a TA ó 7 días a 2-8°C > PL	OK	CBAABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
RESLIZUMAB	Cinquoer® Solución (mg / 50ml)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	16h a TA > PL	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
RISPERIDONA	Risperdal Consta® Solución en jeringa precatgada	Disolvente	24h a TA	NP	NP	NP	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
RITUXIMAB	MabThera® Solución (mg / 500ml)	NP	NP	NP	SSF 0,9%	12h a TA ó 24h a 2-8°C > PL	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
ROMPLOSTIM	Nplate® Solución	0,72 / 1,2ml API	24h a TA ó 2-8°C > PL	NP	NP	NP	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LEYENDA:											
ROJO	Medicamento peligroso grupo 2										
NARANJA	Medicamento peligroso grupo 3										
VERDE	Preparación de riesgo bajo										
API = Agua para inyección / SSF = Suero salino fisiológico / SG = Suero glucosado / NP = No precisa / PL = Protegido de la luz											
Se asume que los medicamentos considerados como peligrosos (grupo 2 o 3), siempre se deben preparar en campana de flujo laminar vertical y con las precauciones y medidas necesarias para su manipulación y administración.											
* De acuerdo con el objetivo del estudio, se establece que los requisitos de preparación de estas son en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.											

Tabla 5. Tabla final de resultados (cont.).

PRINCIPIO ACTIVO	FÁRMACO	DESCRIPCIÓN	RECONSTITUCIÓN		MEZCLA		REVISIÓN	COMBINACIÓN DE LETRAS	NIVEL DE RIESGO	REQUISITOS DE PREPARACIÓN	REQUISITOS DE CONSERVACIÓN
			VOLUMEN/ VIAL	ESTABILIDAD	VEHÍCULO	ESTABILIDAD					
SEBELIPASA ALFA	Kanuma® Solución		NP	NP	SSF 0,9%	12h a TA ó 24h a 2-8°C	OK	CBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
TACROLIMUS	Prograf® Solución (mg / 100ml)		NP	NP	SSF 0,9%	24h a TA ó a 2-8°C	OK	CBCABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
TIGECICLINA	Tygelcil® Solución (60-100mg / 100ml)		5,3ml SSF 0,9%	Uso inmediato	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	ABAAAA	BAJO	Uso en enfermería en No congelar	*1h a TA/ 1h a 2-8°C / No congelar
TOCILIZUMAB	Roactemra® Solución (mg / 100ml)		NP	NP	SSF 0,9%	24h a 2-8°C	OK	CBAAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
TUBERCULINA	Tuberculina PPD Evans® Solución en jeringa (2UT / 0,1ml)		NP	NP	NP	12h a TA > PL	OK	BBCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
TUBERCULINA	Tuberculina PPD Evans® Solución en viales (2UT / 0,1ml)		NP	NP	NP	14 días a 2-8°C > PL	OK	BBCAAC	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
UROQUINASA	Uroquinasa Solución (1000UI/ml)		NP	NP	SSF 0,9%	6 meses a ≤ -20°C	OK	BBABCA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
UROQUINASA	Uroquinasa Solución (5000UI/ml)		NP	NP	SSF 0,9%	2 meses a ≤ -20°C	OK	BBABCA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
UROQUINASA	Uroquinasa Solución (10000UI/ml)		10ml SSF 0,9%	6 meses a ≤ -20°C	NP	NP	OK	BBABCA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
USTEKINUMAB	Stelara® Solución (mg / 250ml)		NP	NP	SSF 0,9%	4h a TA	OK	CBAABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VACUNA HEPATITIS B	Engerix-B® Solución en jeringa precargada (10mcg / 0.5ml)		NP	NP	NP	1 mes a 2-8°C	OK	ABCAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VALPROICO ÁCIDO	Acido valproico Adaptador de vial (400mg / 100ml)		NP	NP	NP	90 días a 2-8°C	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VALPROICO ÁCIDO	Acido valproico Solución (mg / 500ml)		4ml API	Uso inmediato	SSF 0,9%	24h a TA ó a 2-8°C	OK	CBBABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VANCOMICINA + HEPARINA	Solución para sellado (V: 2mg/ml + H: 100UI/ml)		V: 10ml API / H: NP	No datos	SSF 0,9%	15 días a 2-8°C	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VANCOMICINA + HEPARINA	Solución para sellado (V: 2.5mg/ml + H: 2500UI/ml)		V: 10ml API / H: NP	14 días a 2-8°C	NP	NP	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VANCOMICINA + HEPARINA	Solución para sellado (V: 2mg/ml + H: 20UI/ml)		V: 10ml API / H: NP	No datos	SSF 0,9%	8 días a 2-8°C	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VANCOMICINA + HEPARINA	Solución para sellado (V: 5mg/ml + H: 2500UI/ml)		V: 10ml API / H: NP	14 días a 2-8°C	NP	NP	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VANCOMICINA + HEPARINA	Solución para sellado (V: 5mg/ml + H: 100UI/ml)		V: 10ml API / H: NP	No datos	SSF 0,9%	8 días a 2-8°C	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VANCO + HEPA + CIPROFLOXACINO	Solución para sellado (V: 25mcg/ml + H: 10UI/ml + C: 2mcg/ml)		V: 10ml API / H y C: NP	No datos	SSF 0,9%	7 días a 2-8°C ó 30 días a ≤ -20°C	OK	ABBBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VEDOLIZUMAB	Entyvio® Solución (300mg / 250ml)		4,8ml API	24h a 2-8°C	SSF 0,9%	12h a TA ó 24h a 2-8°C	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
VERTEPORFINA	Visudyne® Solución (mg / 30ml)		7ml API	No datos	SG 5%	4h a TA > PL	OK	CBCABA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA/ 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LEYENDA:											
ROJO	Medicamento peligroso grupo 2										
NARANJA	Medicamento peligroso grupo 3										
VERDE	Preparación de riesgo bajo										
API = Agua para inyección / SSF = Suero salino fisiológico / SG = Suero glucosado / NP = No precisa / PL = Protegido de la luz											
* De acuerdo con el objetivo del estudio, se establece que los requisitos de preparación de estas son en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.											
Se asume que los medicamentos considerados como peligrosos (grupo 2 o 3), siempre se deben preparar en campana de flujo laminar vertical y con las precauciones y medidas necesarias para su manipulación y administración.											

Tabla 5. Tabla final de resultados (cont.).

FÁRMACO		RECONSTITUCIÓN		MEZCLA		REVISIÓN	COMBINACIÓN DE LETRAS	NIVEL DE RIESGO	REQUISITOS DE PREPARACIÓN	REQUISITOS DE CONSERVACIÓN
PRINCIPIO ACTIVO	DESCRIPCIÓN	VOLUMEN VIAL	ESTABILIDAD	VEHÍCULO	ESTABILIDAD	FICHA				
VORICONAZOL	Vfend® Solución (mg / 100ml)	NP / 19ml SSF 0,9%	30 días a 2-8°C > PL	SSF 0,9%	8 días a TA ó a 2-8°C > PL	OK	CBBAAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA / 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
ZOLEDRÓNICO ÁCIDO	Zometa® Solución concentrada (5mg / 6,25ml)	NP	NP	NP	14 días a 2-8°C	OK	ABBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA / 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
ZOLEDRÓNICO ÁCIDO	Zometa® Solución (5mg / 100ml)	NP	NP	SSF 0,9%	14 días a 2-8°C	OK	ABBAA	MEDIO	Servicio de farmacia (sala blanca)	30h a TA / 9 días a 2-8°C / 45 días ≤ -20°C
LEYENDA:										
ROJO	Medicamento peligroso grupo 2	Se asume que los medicamentos considerados como peligrosos (grupo 2 o 3), siempre se deben preparar en campana de flujo laminar vertical y con las precauciones y medidas necesarias para su manipulación y administración.								
NARANJA	Medicamento peligroso grupo 3									
VERDE	Preparación de riesgo bajo	* De acuerdo con el objetivo del estudio, se establece que los requisitos de preparación de estas son en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado.								
API = Agua para inyección / SSF = Suero salino fisiológico / SG = Suero glucosado / NP = No precisa / PL = Protegido de la luz										

DISCUSIÓN

Según los resultados del estudio, cada tipo de preparación tiene unos determinados requisitos que se pretenden comparar con las condiciones actuales de preparación en el servicio de farmacia. Tras ello, se justificará el lugar más adecuado para su elaboración y se realizarán las recomendaciones necesarias.

Las preparaciones de **riesgo alto** son aquellas en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación es alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación pueden ser graves para el paciente. Ninguno de estos casos se da en las preparaciones revisadas.

Para las preparaciones de **riesgo medio**, los requisitos de preparación son en el servicio de farmacia (sala blanca), y por tanto, se están cumpliendo correctamente. Para estas se aconseja continuar igual respecto a su preparación y siempre tener en cuenta las recomendaciones específicas para preparaciones estériles incluidas en la GBPP⁷.

Para las preparaciones de **riesgo bajo**, los requisitos de preparación pueden ser: en el servicio de farmacia (sala blanca), y por tanto, se están cumpliendo correctamente; o en la unidad de enfermería en planta sin ambiente controlado. A continuación, se justificará el lugar de preparación elegido para los 13 preparados obtenidos de riesgo bajo.

Anidulafungina (Ecalta®), Caspofungina (Cancidas®), Dalbavancina (Xydalba®), Tigeciclina (Tygacil®), Ceftazidima/Avibactam (Zavicefta®) y Ceftolozano/Tazobactam (Zerbaxa®), justifican su preparación en el servicio de farmacia por ser antibióticos de uso restringido, lo que significa que su administración debe ser iniciada y controlada por un médico con experiencia en el tratamiento y se deben seguir unos determinados protocolos de uso. Además, en el caso de la preparación de Ceftazidima/Avibactam (Zavicefta®), para los pacientes con insuficiencia renal se preparan dosis ajustadas (menores a las habituales) con las que se puede optimizar el vial completo del fármaco. Sin embargo, tras el análisis de riesgo realizado, se recomienda transferir la

preparación a las unidades de enfermería de aquellas dosis de vial completo o de aquellas que no requieran más de tres pinchazos en el contenedor final. De esta manera, el servicio de farmacia seguiría controlando su dispensación, pero la preparación de la solución se realizaría en la unidad de enfermería.

Aztreonam (Azactam®), Linezolid (Zyvoxid®) y Lacosamida (Vimpat®) tanto en dilución como en sellado de vial estéril, justifican su preparación en el servicio de farmacia por optimización de los viales, lo que supone finalmente un ahorro muy importante. La elaboración en sala blanca en el servicio de farmacia permite asignar una estabilidad mayor a los viales abiertos, por lo que pueden obtenerse varias dosis de un mismo vial en un periodo de tiempo considerable. Por ejemplo, la preparación de Linezolid (Zyvoxid®) es para uso en neonatos que generalmente utilizan dosis pequeñas, por lo que de cada bolsa de perfusión de 300ml (600mg) se pueden obtener numerosas dosis. El mayor problema de la elaboración en planta es que la estabilidad máxima permitida es de 1 hora, los viales o ampollas a utilizar se deben abrir inmediatamente antes de la preparación de la mezcla y se debe desechar siempre el volumen sobrante tras la elaboración.

En el caso de la Ig Antihepatitis B (Igantibe®), se recomienda transferir su preparación a las unidades de enfermería junto con las instrucciones necesarias, ya que en el servicio de farmacia se preparan 10 jeringas precargadas que finalmente nunca se llegan a utilizar.

De igual manera, la preparación de Cloruro sódico hipertónico al 3% se recomienda claramente preparar en las unidades de enfermería en planta, por su bajo riesgo y facilidad de elaboración.

Por último, Eculizumab (Soliris®) justifica su preparación en el servicio de farmacia por el elevado coste del fármaco, exactamente es de 9.732 euros cada 15 días. La elaboración en farmacia supone un mayor control del contaje y utilización del fármaco, y permite conocer en ciertos casos si el paciente va a acudir o no a la cita para su administración.

La propuesta de transferencia desde el servicio de farmacia a las unidades de enfermería, se apoya con resultados que demuestran que el 91,5% de los hospitales españoles incluidos en un estudio, realizan la reconstitución y dilución de los preparados estériles en planta en menos de 1-2 horas hasta la administración, requisito necesario para asegurar la calidad de los medicamentos más inestables¹². Así mismo, se debe tener en cuenta que es responsabilidad del servicio de farmacia dotar a enfermería de las especificaciones técnicas necesarias para la preparación de todos los medicamentos que se manipulen en la planta. Estos preparados también deberán cumplir una serie de recomendaciones para preparaciones estériles en las unidades de enfermería⁷, las cuales incluyen requisitos básicos en cuanto a técnica aséptica, medida de volúmenes, zona de preparación, etiquetado, condiciones de higiene y manipulación.

Una de las principales limitaciones del estudio es que no evaluó la parte de enfermería, ni la carga de trabajo diaria, ni las condiciones de asepsia, higiene y preparación de las que disponen. Por ello, para estimar el impacto de estas recomendaciones, se podrían proponer estudios en colaboración con las unidades de enfermería y así poder conocer su respuesta ante la preparación de estas nuevas mezclas intravenosas.

En conclusión, la preparación de mezclas intravenosas es una actividad fundamental en los servicios de farmacia hospitalaria, especialmente por su complejidad y riesgo de manipulación. Gracias a la aplicación de la matriz de riesgo, aseguramos unas condiciones de preparación más adecuadas, teniendo en cuenta criterios como la susceptibilidad de contaminación microbiológica (no contemplada en los estudios fisicoquímicos). Además, para las preparaciones clasificadas de bajo riesgo, la implantación de todas estas recomendaciones podría permitir organizar y estandarizar mejor su elaboración, asegurando su asepsia en todas las unidades y evitando así la variabilidad de práctica dentro de un mismo centro. La idea transmitida es que todos los preparados estériles tengan su clasificación de riesgo. Esto podría facilitar la toma de mejores decisiones y más informadas, proporcionando una mejor organización y una mejor utilización de los recursos a todas las partes implicadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beaney AM, Goode J. A risk assessment of the ward-based preparation of parenteral medicines. *Hosp Pharm*. 2003;10(7):306-8.
2. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/14_anexo-1.pdf
3. Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: executive summary session. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(10):1046-52.
4. Pharmaceutical inspection convention. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 013-3 [monografía en Internet]. Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention; 2008. Disponible en:
http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf
5. American Society of Health-System Pharmacists. The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797 [monografía en Internet]. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists;2008. Disponible en: http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/discguide797-2008.pdf
6. Committee of Ministers. Resolution CM/Res-AP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [monografía en Internet]. Strasbourg: Council of Europe; 2011. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&>
7. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
8. Usarralde Pérez Á, Toro Chico P, Pérez Encinas M. Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2016 [20 marzo 2018];40(4):260-71. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/154_10410.pdf
9. Gaspar Carreño M, Torrico Martín F, Novajarque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B, et al. Medicamentos de administración parenteral: recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [20 marzo 2018];38(6):461-67. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/142_FHVOL38N6_03.pdf

10. Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas, García Salom P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [20 marzo 2018];38(3):202-10. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/139_Vol38N3_006.pdf
11. ISMP-España [en Internet]. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo%202012.pdf>
12. Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, Pernía López MS, Dávila Pousa C, Vila Clérigues MN, Alonso Herreros JM, et al. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [20 marzo 2018];38(1):57-64. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/137_1149_7885_1_PB.pdf

