

**GUÍA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD EN EL PROCESO DE ELABORACIÓN DE
MAGISTRALES ESTÉRILES CON BASE EN LA ESTRUCTURA DE ALTO NIVEL.**

ANGELA LILIAN AMAYA VANEGAS

**Monografía para optar el título de
Especialista en Gerencia de la Calidad**

Orientador:

ANGÉLICA MARÍA ALZATE IBÁÑEZ

PhD., Ingeniera Química

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMERICA
FACULTAD DE INGENIERIAS
ESPECIALIZACIÓN GERENCIA DE LA CALIDAD
BOGOTA D.C.**

2020

Nota de aceptación

Firma del Director de la Especialización

Firma del calificador

Bogotá D.C., octubre de 2020

Directivas de la universidad

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. Mario Posada García-Peña

Consejero Institucional

Dr. Luis Jaime Posada García Peña

Vicerrectora Académica y de Posgrados

Dra. María Claudia Aponte González

Vicerrector de Desarrollo y Financiero

Dr. Ricardo Alfonso Peñaranda Castro

Secretaria General

Dra. Alexandra Mejía Guzmán

Decano Facultad de Ingeniería

Dr. Julio César Fuentes Arismendi

Director Especialización en Gerencia de la Calidad

Ing. Julio Aníbal Moreno

Dedicatoria

A mi esfuerzo y perseverancia.

Agradecimientos

Al apoyo incondicional de Andrés Felipe.

Las directivas de la Universidad de América, los jurados calificadores y el cuerpo docente no son responsables por los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores.

Contenido

	pág.
Resumen	13
Introducción	15
Objetivos	17
1. Marco teórico	18
1.1 Gestión de la calidad	18
1.1.1 Historia	18
1.1.2 Modelos de gestión calidad	20
1.2 Estructura de alto nivel	27
2 Proceso de elaboración de magistrales esteriles: caso de estudio	31
2.1 Historia	31
2.2 Concepto de preparaciones magistrales estériles	33
2.3 Normatividad y reglamentación	35
3. Metodología	39
3.1 Fuentes de información	39
3.2 Actividades detalladas	40
4. Propuesta de guía de gestión de calidad para el proceso de elaboración de preparaciones magistrales esteriles.	42
4.1 Revisión normatividad vigente	42

4.2	Concordancia de los requisitos con la estructura de alto nivel	45
4.3	Guía de gestión de la calidad para el proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles.	49
5.	Conclusiones	50
6.	Recomendaciones	51
	Bibliografía	52
	Anexo.	57

Lista de figuras

	pág.
Figura 1. Representación de la estructura del modelo gestión de la calidad basada en la Norma Internacional ISO 9001:2015.	22
Figura 2. Representación de la estructura del modelo de gestión de la calidad Malcolm Baldrige	24
Figura 3. Representación de la estructura del modelo de gestión de la calidad EFQM	25
Figura 4. <i>Representación de la estructura del sistema de calidad farmacéutico ICH Q10</i>	27
Figura 5. Características de la estructura de alto nivel.	28

Lista de tablas

	pág.
Tabla 1. Resumen Capítulos y clausulas idénticas descritas en el Anexo SL	29
Tabla 2. Recopilación de definiciones de preparación magistral.	34
Tabla 3. Diferencias entre las Farmacias Magistrales y las Instalaciones de subcontratación.	37
Tabla 4. Despliegue objetivo, actividades y resultados del trabajo de investigación	40
Tabla 5. Estructura de las guías y estándares en el proceso de elaboración de magistrales estériles.	43
Tabla 6. Concordancia de la estructura de alto nivel y los requisitos de normas y guías revisadas.	45

Glosario

Calidad: “grado en el que un conjunto de características cumple con los requisitos” (ISO, 2015)

Control: evaluación de la conformidad mediante observación y juicio acompañados si necesario de medidas, pruebas o calibración.

Aseguramiento de la calidad: consiste en el seguimiento de unas líneas de actuación planificadas y sistemáticas, implantadas dentro del Sistema de Gestión de Calidad de la empresa.

Sitio crítico: “una ubicación que incluye cualquier componente o superficie de la vía de fluido (p. Ej., Septos de viales, puertos de inyección, vasos de precipitados) o aberturas (p. Ej., Ampollas abiertas, puntas de agujas) expuestas y en riesgo de contacto directo con el aire (p. Ej. HEPA filtrado), humedad (p. Ej., Secreciones orales y mucosas) o contaminación por contacto. El riesgo de contaminación por partículas microbianas del sitio crítico aumenta con el tamaño de las aberturas y el tiempo de exposición” (United States Pharmacopeia, 2018)

Control de ingeniería primaria: “un dispositivo o sala que proporciona un aire ISO Clase 5, ambiente para la exposición de sitios críticos cuando se elabora magistrales estériles. Dichos dispositivos incluyen, cabinas de flujo de aire laminar (CFL), cabinas de seguridad biológica (CSB), aisladores asépticos (CAI) y aisladores asépticos de contención (CACI)” (United States Pharmacopeia, 2018)

Preparación Magistral Estéril (PME): “una preparación que es un fármaco o nutriente estéril compuesto en una farmacia autorizada u otra instalación relacionada con la atención médica de conformidad con la orden de un prescriptor autorizado; el artículo puede contener productos estériles o no” (United States Pharmacopeia, 2018).

Procesamiento aséptico: “Un modo de procesamiento de productos farmacéuticos y médicos que implica la esterilización separada del producto y del empaque (envases cierres o material de empaque para dispositivos médicos) y la transferencia del producto al recipiente y su cierre en al menos las condiciones ISO Clase 5” (United States Pharmacopeia, 2018).

Fecha Limite de Uso (FLU): “la fecha u hora después de la cual un CSP no deberá ser almacenados o transportados. La fecha se determina a partir de la fecha o la hora en que se compone la preparación” (United States Pharmacopeia, 2018).

Batch Record (BR): “Registro que contiene la información sobre la producción y el control ejercido en las diferentes etapas de fabricación y/o acondicionamiento de un producto” (United States Pharmacopeia, 2018).

Trazabilidad: La propiedad del resultado de una medida o del valor de un estándar donde éste pueda estar relacionado con referencias especificadas, usualmente estándares nacionales o internacionales, a través de una cadena continua de comparaciones todas con incertidumbres especificadas.

Resumen

En este trabajo se presenta una guía de gestión de la calidad para el proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles basado la estructura de alto nivel y en los requisitos mínimos de aseguramiento y control de calidad para el proceso de elaboración, donde es importante encargarse y certificar la calidad, ya que este proceso está enfocado a la seguridad del paciente y la prevención de errores de medicación. Se identifica la correspondencia de los requisitos frente a la estructura de alto nivel como herramienta útil para la armonización de sistemas de gestión.

La guía propuesta reconoce la importancia de las normas enfocadas al control y aseguramiento pero propone un visión de sistema de gestión lo que implica la incorporación de una perspectiva de planeación involucrando la comprensión de la organización y su contexto así como las necesidades y expectativas de las partes interesadas del proceso asistencia que involucran la preparaciones magistrales estériles, así como el fortalecimiento de las actividades de mejora que fortalezcan el verificar y el actuar del ciclo PHVA sobre el proceso, con lo que se puede dar un paso hacia la gestión de calidad basado en el modelo de la ISO para construir un horizonte de excelencia.

Palabras claves: estructura de alto nivel, gestion de la calidad, preparaciones magistrales esteriles

Abstract

This paper presents a quality management guide for the elaboration process of compounding sterile preparations based on the high level structure and the minimum requirements of quality assurance and control for the elaboration process, where it is important to take charge and certify the quality, since this process is focused on patient safety and prevention of medication errors. The correspondence of the requirements to the high-level structure is identified as a useful tool for the harmonization of management systems.

The proposed guide recognizes the importance of standards focused on control and assurance but proposes a vision of management system which implies the incorporation of a planning perspective involving the understanding of the organization and its context as well as the needs and expectations of the stakeholders of the assistance process that involves compounding sterile preparations, as well as the strengthening of improvement activities that strengthen the verification and action of the PHVA cycle on the process, which can be a step towards quality management based on the ISO model to build a horizon of excellence.

Key words: high level structure, quality management, compounding sterile preparations.

Introducción

Las elaboraciones magistrales de medicamentos son una parte fundamental de la práctica farmacéutica. Los errores durante la elaboración de magistrales estériles se han informado con frecuencia y la tasa de error en preparaciones complejas puede llegar al 37% (ISMP, 2016) Por lo tanto es necesario describir las condiciones y prácticas para prevenir daños a los pacientes, incluida la muerte, que podrían resultar de la contaminación microbiana o falta de esterilidad, endotoxinas bacterianas excesivas, variabilidad en la concentración prevista de los ingredientes, contaminantes físicos y/o químicos no deseados, e ingredientes de calidad inapropiada (United States Pharmacopeia, 2018).

Como parte del desarrollo de la gestión de calidad la estructura de alto nivel se presenta como un nuevo enfoque diseñado con la intención de armonizar e integrar múltiples estándares del sistema de gestión (Kopia, 2016), por lo que su disposición por capítulos permite hacer la revisión crítica de la normas y guías del proceso de elaboración de magistrales estériles, los cuales están pensadas desde el control y el aseguramiento de calidad, permitiendo encontrar las concordancia para evolucionar estas prácticas a un gestión integral de calidad desde una visión más estratégica.

Por lo tanto, el desarrollo de este trabajo se sitúa desde la necesidad de incorporar nuevas prácticas de calidad a los procesos críticos de la atención en salud como es el uso de medicamentos y permite plantear a las preparaciones magistrales estériles como una herramienta eficaz para prevenir los errores de medicación y con esto los eventos adversos que se puedan presentar en los servicios de salud. En el caso de Colombia el desarrollo de una normatividad que incorpore las nuevas tendencias en calidad puede tener un efecto positivo sobre la salud pública.

El desarrollo del proceso de elaboración de magistrales estériles requiere altos estándares de calidad y los responsables de la composición y dispensación de estos productos deben garantizar la pureza (ausencia de contaminantes físicos, como precipitados y contaminantes químicos), fuerza (incluida la estabilidad y compatibilidad) y la esterilidad (United States Pharmacopeia, 2018), todos estos requisitos se pueden cumplir a través de un sistema de gestión relacionado con la ISO 9001:2015, norma que

está planteada según la estructura de alto nivel y que permite coordinar y controlar todos los aspectos que afectan la calidad de las preparaciones, sin dejar ninguna recomendación internacional fuera del análisis de concordancia con los capítulos.

Finalmente el desarrollo de las metodologías de la calidad permite revisar de manera crítica la normatividad vigente y evidenciar en que aspectos de la gestión se puede fortalecer para conseguir la evolución de este proceso asistencia como un sistema que pueda ser integrado en las organizaciones donde se realizan estos preparados, y como desde esta visión sistemática se puede lograr más seguridad para los pacientes con productos de calidad que satisfagan no solo la necesidad de salud del paciente si no también cubra las expectativas de otros grupos interesados como son la enfermeras, médicos y cuidadores. Este trabajo permite hacer un acercamiento al proceso considerando tanto la gestión del riesgo, la organización por el ciclo PHVA, la gestión del cambio y el conocimiento, como parte estratégica para la elaboración de magistrales estériles seguras, costo efectivas y apropiada para el usuario final.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una guía de gestión de la calidad aplicable al proceso de elaboración de magistrales estériles con base en la estructura de alto nivel de los sistemas de gestión ISO.

Objetivos específicos

- Realizar la revisión de las guías y normatividad vigente y aplicable al control, aseguramiento y gestión de la calidad en el proceso de preparaciones de magistrales estériles.
- Identificar las concordancias y diferencias entre los requisitos específicos y la estructura de alto nivel para establecer puntos de armonización.
- Detallar las etapas, actividades y herramientas para la gestión de calidad en el proceso con base en la correspondencia entre los requerimientos aplicables y la estructura de alto nivel.

1. Marco teórico

1.1 Gestión de la calidad

1.1.1 Historia

Las actividades referentes con la calidad se han exhibido en la humanidad desde la prehistoria, en la producción artesanal los objetos eran hechos e inspeccionados por el artesano, descubriendo el proceso de control de calidad, lo que daba como resultado el rechazo del objeto que no cumplía con los parámetros establecidos para sus características estéticas y de utilidad. Hacia 1800 con la revolución industrial surgió la producción en masa que se caracterizaba por la diferenciación y especialización del trabajo dándole especial importancia a la separación de la calidad y la producción, como resultado se asignó a los departamentos control de la calidad las labores de inspección y verificación durante las operaciones de producción y al producto terminado, con un enfoque netamente de corrección donde se atacan defectos pero no las causas. (Behrooz & Walter , 2016).

A inicios del siglo XX aparecen las teorías de administración científica, los procesos de inspección incorporan técnicas de medición para detectar defectos y con esto para 1924 Walter Shewhart introduce el control estadístico de la calidad incorporándolo al pensamiento gerencial al lograr ahorro en los costos relacionados con mayores rendimientos y menor cantidad de producto no conformes, así también proporciona un método para el desarrollo administrativo de la gestión de la calidad con el diseño del ciclo PHVA (Planear, Hacer, Verificar, Actuar), propiciando el desarrollo del control de calidad a través de la creación de las primeras normas de calidad como camino para elevar la calidad del producto, virando a un enfoque más correctivo, buscan las causas de los defectos para corregirlas (Rodríguez & Rodríguez, 2009).

Dentro del desarrollo de los conceptos estadísticos y administrativo de la calidad en 1946 se creó la ISO (Organización Internacional de Normalización) con el fin de “facilitar la unificación en normas de industrialización y la mejora en la coordinación internacional de las empresas” (ISO, 2020), iniciando operaciones el 27 de febrero de 1947

para trabajando principalmente en normas sobre el sector de las fuerzas armadas, pero en cuanto se dieron a conocer los resultados muchas industrias generaron la demanda de implementar algo comparable fuera del campo militar (Paz & Gomez, 2012).

En la década de 1970 el milagro japonés se introduce al 50% mercado de carros de EEUU con mejor calidad y economía en el uso de combustibles (Behrooz & Walter , 2016), esto fue consecuencia del desarrollo posterior a la segunda guerra mundial que le dieron a los conceptos de calidad a partir de enseñanzas de William Edwards Deming y Joseph Juran, llevando a la producción el principio en el que se deben fabricar productos correctos desde el principio, el desarrollo del concepto de gestión de calidad de Armand Feigenbaum y se consolida con Kaoru Ishikawa la calidad japonesa (Rodríguez & Rodríguez, 2009), iniciando un enfoque preventivo a través del control de factores que pueden generar un defecto, de esta manera se inicia una visión de aseguramiento de la calidad.

Para la década de 1980 el estudio de la producción japonesa y los desarrollos teóricos y conceptuales de la administración de la calidad cambia el paradigma hasta ahora desarrollado y se introduce como pilar fundamental de la calidad la mejora continua. El esfuerzo en el ámbito de la administración de la calidad total se consolida con la primera publicación de la familia de normas ISO 9000 en 1987 que represento una norma universal de garantía de calidad enfocado a las practicas administrativas, destacando los procedimientos de manufactura y el control a los proveedores (Paz & Gomez, 2012), también es destacable que esta norma era extensa con 20 capítulos y cuatro secciones aun así podía ser auditada, lo que introdujo en el mercado el concepto de “certificación por tercera parte” (Lemos, 2016).

El final del siglo XX se caracterizo por los cambios socioeconómicos de la globalización, lo que remarco la importancia de la gestión de calidad total en la mejorar continua de los productos y servicios, esto permitió el desarrollo de nuevas herramientas de para la administración de los aspectos determinantes de la calidad es así como en 1992 se introduce el termino Lean para describí el sistema de producción de Toyota y comienza una mirada hacia la evolución de la calidad a la excelencia (Behrooz & Walter , 2016). En 1994 sale una nuevas versión de la ISO 9001, revisión que se enfoco en trabajar mas los estándares productivos y se instaura como la norma de referencia para

otros estándares certificables como ISO 14001 y OHSAS 18001 (Lemos, 2016), con esta versión se certificaron cerca de 46.000 organizaciones en todo el mundo (ISOTools EXCELLENCE, 2020).

Desde 1999 se acuña por primera vez el termino Excelencia como “una estrategia de gestión cuyo objetivo es que la Organización satisfaga de una manera equilibrada las necesidades y expectativas de todos los grupos de interés” (Sanchez & Castro, 2005), desde ese momento hasta la actualidad se ha hecho un avance en compilar las mejores practicas de gestión conocidas permitiendo el desarrollo de otros modelos como el EFQM que permite a las organización afrontar el cambio, impulsar el rendimiento y añadir valor a los clientes, impulsando una vez mas la evolución del concepto de calidad.

Este siglo el desarrollo de la normativa internacional sobre gestión de calidad es notable e inicio en el 2000 con una nueva versión de la norma ISO 9001 que perseguía el objetivo de unificar el modelo y mejorar la compatibilidad con otras normas, basado en los proceso internos y la mejora continua incluyendo el enfoque a la prevención, empieza el camino a la simplificación documental del sistema de gestión, presentando ocho principios de calidad representando la primera revolución de la norma (Lemos, 2016). La ISO realiza un revisión de los estándares en el 2008 con el fin de hacer mas sencilla su implementación donde los cambios se centraron en mejorar la redacción de los requisitos sin comprometer la estructura, convirtiéndose en la norma mas certificada en el mundo con mas 900.000 en el mundo (ISOTools EXCELLENCE, 2020). Para le 2012 la ISO publica el anexo SL donde adopta la estructura de alto nivel para la integración de los sistemas de gestión, para el 2015 en la última versión publicada de la norma ISO 9001 se perseguía mejorar la redacción, ampliar su aplicabilidad a todo tipo de sector, desarrolla el enfoque a proceso y enfoque basado en el riesgo conjunto a una flexibilización de la documentación (Lemos, 2016), siendo esta la versión de interés para desarrollar esta investigación.

1.1.2 Modelos de gestión calidad

El concepto de Modelo puede definirse como “Un modelo es una descripción simplificada de una realidad que se trata de comprender, analizar y modificar” (Carle,

2014). para la gestión de una organización un modelo de referencia permite instaurar un enfoque objetivo y estructurado que permite orientar los esfuerzos hacia un fin estratégico. En cuanto al concepto de Modelo de gestión de calidad se puede definir como “un referente permanente y un instrumento eficaz en el proceso de toda organización de mejorar los productos o servicios que ofrece” (Ponsati & Campos, 2005), por lo tanto, la aceptación un modelo colabora con la comprensión de las dimensiones mas relevantes para obtener una gestión eficiente que obtenga la satisfacción del cliente. A continuación se describen algunos modelos vigentes:

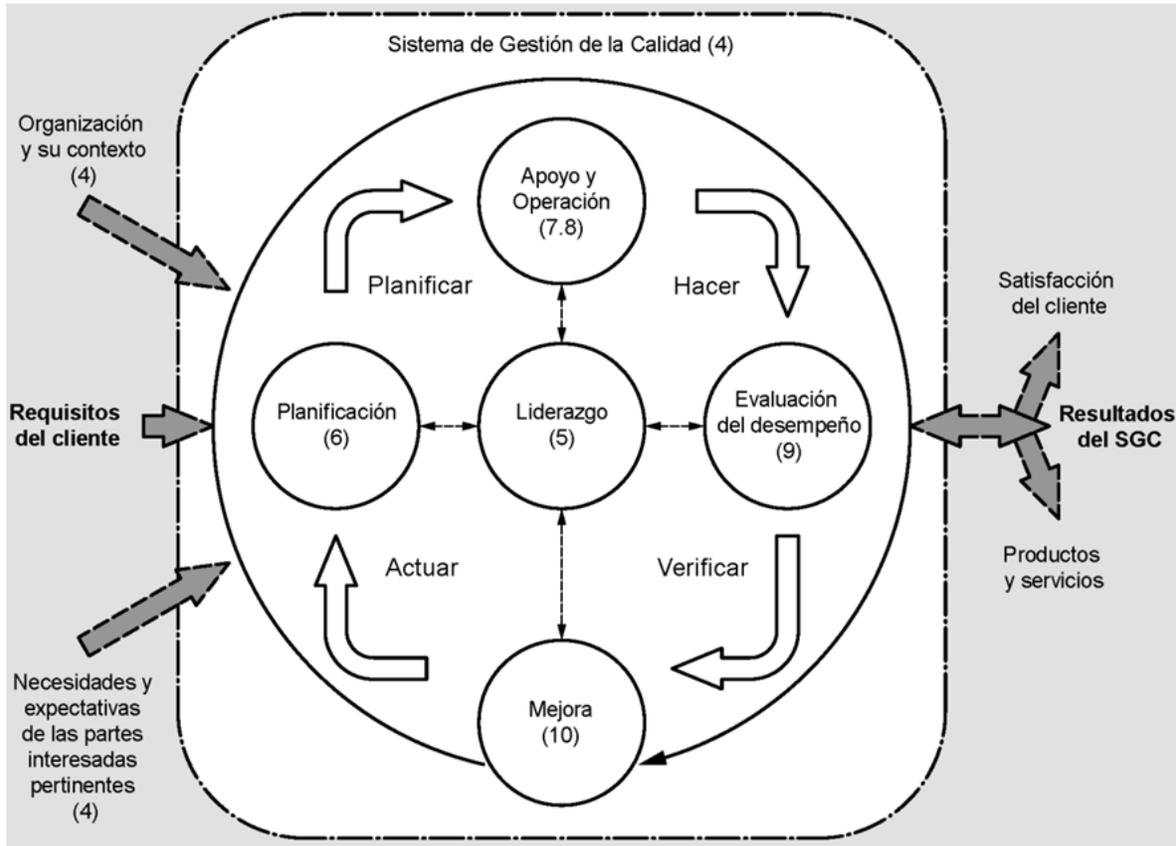
1.1.2.i Modelo de la Norma Internacional ISO 9001

Este modelo se presenta en la norma internacional ISO 9001:2015 y describe los requisitos del sistema de gestión de calidad que pretende proporcionar beneficios como: “la capacidad de proporcionar productos y servicios que satisfagan los requisitos del cliente y legales, facilitar oportunidades de aumentar la satisfacción del cliente, abordar riesgos y oportunidades asociados con su contexto y objetivos y la capacidad de demostrar la conformidad” (ICONTEC, 2015) La base racional y filosófica del sistema se encuentra fundamentada en siete principios de la gestión de la calidad: “enfoque al cliente, liderazgo, compromiso de las personas, enfoque a procesos, mejor, toma de decisiones basada en la evidencia, gestión de las relaciones” (ICONTEC, 2015).

El sistema promueve la adopción de un enfoque a procesos para la comprensión y control la interrelaciones e interdependencia entre los procesos del sistema para mejorar el desempeño de la organización esto puede alcanzarse con la incorporación del ciclo Planifica-Hacer-Verificar-Actuar (PHVA) para asegura que los procesos cuentan con los recursos necesarios, se gestionen adecuadamente y que se determinen las oportunidades de mejoras y se ejecuten acciones para lograrlo (ICONTEC, 2015). De igual modo la gestión del sistema de forma global se realiza a través del ciclo PHVA, el modelo se representa de forma esquemática en la Figura 1.

Figura 1.

Representación de la estructura del modelo gestión de la calidad basada en la Norma Internacional ISO 9001:2015.



Nota: tomado de ICONTEC. (2015). NTC-ISO 9001:2015. Sistemas de Gestión de las Calidad. Requisitos.

Para lograr que el sistema sea eficaz es necesario el pensamiento basado en riesgos, entendiendo como riesgo el efecto de la incertidumbre que puede tener efectos positivos o negativos, esto permite a la organización establecer los factores que podrían causar que los resultados se desvíen de lo planificado esto permite poner en marca controles preventivos para disminuir los efectos negativos y alcanzar mejores resultados (ICONTEC, 2015). Este modelo se caracteriza por la alineación e integración de los requisitos con otros normas de sistemas de gestión y pretende que sea aplicable a todas las organización sin importar su tipo o tamaño, o los productos y servicios proveídos.

1.1.2.ii Modelo Malcolm Baldrige

Es un modelo creado 1987 en los Estados Unidos a través de la ley nacional de mejora de la calidad de Malcolm Baldrige y su objetivo es mejorar la competitividad de las empresas norteamericanas por medio de la identificación y reconocimiento de empresas modelos a seguir, estableciendo criterios para evaluar los esfuerzos de mejora y siendo un vehículo de difusión de las mejores prácticas en gestión de la calidad (National Institute of Standards and Technology, 2020). Es considerado un modelo de la gestión de la calidad o excelencia empresarial centrado en cinco resultados clave: “satisfacción del cliente, beneficios financieros y de posicionamiento en el mercado, bienestar y desarrollo del personal, proveedores y rendimiento operativo específico de la empresa” (Martinez, 2017)

La estructura se establece a través de los conceptos principales que se agrupan en siete categorías que su vez se desglosan en 19 ítems, se basa en “un sistema de liderazgo, planificación estratégica y enfoque hacia el cliente y el mercado” (Nieto & McDonnell, 2006). Se orienta al liderazgo hacia los clientes, el apoyo a la organización, la medición de indicadores y el benchmarking como forma de mantener la ventaja competitiva. Establece un conjunto de criterios utilizados para evaluar la calidad y excelencia de una organización. Se estructura en siete (7) criterios: “Liderazgo, Planificación Estratégica, Enfoque en el cliente y en el mercado, Dimensión, Análisis y Dirección del conocimiento, Enfoque en los recursos humanos, Dirección de procesos, Resultados Económico y Empresariales” (Asociación Española para la Calidad, 2020). La representación esquemática del modelo se describe en la Figura 2.

Figura 2.

Representación de la estructura del modelo de gestión de la calidad Malcolm Baldrige



Nota: tomado de Martínez, B. M. (2017). La gestión de la calidad en el entorno universitario y su impacto en la sociedad. La Habana: Universidad Tecnológica de La Habana.

1.1.2.iii Modelo EFQM

El Modelo Europeo de Excelencia Empresarial (EFQM) es un modelo de gestión reconocido a nivel mundial que permite que las organizaciones alcancen el éxito y la transformación (EFQM, 2020) se basa en “la premisa en la que los resultados excelentes con respecto al rendimiento, cliente, personal y sociedad se logran a través del liderazgo, el personal, la política y estrategia, las alianzas, los recursos y los procesos” (Nieto & McDonnell, 2006). Sus estándares están planteados para que la organización comprenda las brechas y las soluciones posibles, permitiendo su empoderamiento y progreso dirigido hacia la mejora del desempeño global.

La estructura del modelo proporciona una hoja de ruta para el desarrollo de una cultura del rendimiento e innovación con el objetivo de forjar liderazgos efectivos en todos los niveles, impulsar la transformación fomentando prácticas ágiles que permitan la adaptación de la organización al entorno cambiante permitiendo abordar desafíos

1.1.2.iv Modelo ICH Q10

En el caso de los productos farmacéuticos se ha desarrollado una guía armonizada internacionalmente para describir un modelo de sistema de gestión de calidad eficaz para esta industria, con el objetivo de mejorar la calidad y disponibilidad de medicamentos en todo el mundo en pro de la salud pública y para permitir la innovación y la mejora continua fortaleciendo el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y la calidad. Este sistema está basado en el enfoque científico por lo tanto está concertado con las buenas prácticas de fabricación y en el enfoque de la gestión del riesgo en el ciclo de vida del producto, procurando la mejora continua en todo el ciclo esto permite implementar el sistema en las diferentes etapas de la vida del producto (ICH , 2009).

El sistema idéntica las etapas del ciclo de vida del producto farmacéutico: desarrollo farmacéutico, transferencia de la tecnología, fabricación comercial y discontinuación del producto; todos apoyados en los requerimientos normativos de Buenas Prácticas de Fabricación Farmacéutica. Como parte de la armonización con las normas ISO se establece dentro del sistema la importancia transversal de las responsabilidades de la gerencia sobre el sistema de calidad. Como elementos del sistema se identifican: desempeño de los procesos, sistema de monitoreo de la calidad del producto, el sistema de acción correctiva / acción preventiva (CAPA), sistema de gestión del cambio, revisión de la gestión del sistema, estos cubren todo el ciclo del producto y pretenden identificar las oportunidades de mejora continua. Todo el sistema se ve apalancado por los habilitadores de gestión del conocimiento y la gestión de los riesgos en calidad, la representación esquemática del sistema de calidad farmacéutico ICH Q10 se describe en la Figura 4.

Figura 4.

Representación de la estructura del sistema de calidad farmacéutico ICH Q10



Nota: tomado de ICH . (Abril de 2009). Q10 Pharmaceutical Quality System. Guidance for Industry.

1.2 Estructura de alto nivel

Los sistemas se crean apoyados en una estructura, en el caso de los sistemas de gestión emitidos en las normas de la ISO, la estructura está planteada en el documento normativo denominado Anexo SL e introduce la estructura de alto nivel (HLS-High Level Structure) y pretende dar respuesta a la necesidad de los usuarios de integrar y combinar diferentes sistemas de gestión en el mundo empresarial, se diseñó a través del análisis de los elementos comunes que deben tener todas las normas (Lemos, 2016). Se define como el “resultado del trabajo del Grupo de Coordinación técnica sobre Estándares de los Sistemas de Gestión (Joiny technical Coordination Group on MSS) y se refiere a los títulos de los capítulos idénticos, al texto idéntico y a los términos y definiciones principales comunes” (ISO, 2012), y propone la aplicación de una estructura unificada y acordada para los estándares, requerimientos y orientaciones de cualquier sistema de gestión nuevo o en revisión.

Figura 5.

Características de la estructura de alto nivel.



Nota: la informacion tomada de ISO. (2012). Annex SL (normative). Proposals form management system standards.

La revisión de estándares de sistemas de gestión con la estructura de alto nivel pretende que todas la normas desarrolladas o revisadas por la ISO cumplan con ocho (8) principios fundamentales: relevancia en el mercado, compatibilidad entre sistemas de gestión, cobertura temática, flexibilidad, libre comercio, aplicabilidad de las evaluaciones de la conformidad, inclusión y facilidad de uso (ISO, 2012), para lograr la consistencia y alineación de las normas se aplican tres principios fundamentales a todos los sistemas de gestión: gestión a través del establecimiento de proceso, uso del PHVA como base del mejoramiento continuo, incorporación del pensamiento basado en riesgo, creando un esquema único de redacción (Álvarez, 2014).

La estructura de alto nivel incluye diez capítulos principales y sus títulos en una secuencia fija. El texto central es idéntico he incluye clausulas numeradas y sus títulos; así como el texto dentro de las mismas. Las adiciones de texto detalladas de la disciplina se realizan de las siguientes maneras: insertar clausulas y subclausulas adicionales; incluir nuevas viñetas; el texto explicativo específico de la disciplina como notas o

ejemplos se usan para aclarar requisitos, incluir nuevos párrafos definidos de la disciplina a cláusulas respetando el texto idéntico; agregar texto que mejore los requisitos existentes. Para la comprensión de los conceptos que la disciplina define se puede ser mas específico que la definición dada en Anexo SL, en este caso se describen las definiciones que se diferencian de definiciones principales para esto se integra un listado de términos y definiciones de la disciplina que son consistentes con el marco conceptual del sistema (ISO, 2012).

Tabla 1.

Resumen Capítulos y cláusulas idénticas descritas en el Anexo SL

Capítulo	Descripción
1. Objetivo y campo de aplicación:	Indica el objetivo y los casos en los que la norma puede ser aplicada.
2. Referencias normativas:	Incluye la referencia a otras normas que sean aplicación.
3. Términos y definiciones:	Enumera términos y definición de aplicación específica a la norma
4. Contexto de la organización:	Cuestiona a la organización sobre quien, y donde esta e incentiva a valorar el entorno que la rodea, se compone de cuatro cláusulas: 4.1. Conocimiento de la organización y su contexto 4.2. Comprensión de las necesidades y expectativas de las partes interesadas 4.3. Determinación del alcance del sistema de gestión de la calidad 4.4. Sistema de gestión
5. Liderazgo:	Orienta el como se ejerce el liderazgo en la organización dando responsabilidad a la dirección en la implementación, mantenimiento y mejora del sistema; como también ha establecer y alcanzar objetivos, asignar recursos necesarios y comunicar la importancia del cumplimiento de los requisitos. Se divide en tres cláusulas: 5.1. Liderazgo y compromiso 5.2. Política 5.3. Roles, responsabilidad y autoridades en la organización

Tabla 4 (continuacion)

<p>6. Planificación:</p>	<p>Plantea un enfoque preventivo, poniendo especial énfasis en los riesgo y oportunidades y el despliegue de los objetivos de calidad, se divide en dos subclausulas:</p> <p>6.1. Acciones para tratar riesgo y oportunidades</p> <p>6.2. Objetivos del sistema de gestión y planificación para lograrlos</p>
<p>7. Soporte:</p>	<p>Indica los requisitos relativos a los recursos o elementos de soporte para el sistema de gestión. Contiene 5 clausulas:</p> <p>7.1. Recursos</p> <p>7.2. Competencia</p> <p>7.3. Toma de conciencia</p> <p>7.4. Comunicación</p> <p>7.5. Información documentada</p>
<p>8. Operación</p>	<p>Este capitulo esta previsto para cambiar de un sistema a otro, aborda los procesos operativos tanto interno como contratados externamente. Esta es el capitulo mas largo de la norma. Las clausulas de este capitulo son los requisitos operativos de la disciplina especifica, el anexo SL solo mantiene texto idéntico para la clausula:</p> <p>8.1. Planificación y control operacional</p>
<p>9. Evaluación del desempeño</p>	<p>Incluye los procesos y actividades necesarios para evaluar el funcionamiento del sistema de gestión, esta compuesto por 3 subclausulas:</p> <p>9.1. Seguimiento, medición, análisis y evaluación.</p> <p>9.2. Auditoria interna</p> <p>9.3. Revisión por la dirección</p>
<p>10. Mejora</p>	<p>Plantea la mejora en base a la identificación de desviaciones o no conformidades y ver la mejor forma de solucionar las brechas para evitar que vuelvan a suceder, todo dentro del enfoque de la mejora continua; se desglosa en dos clausulas:</p> <p>10.1. Generalidades</p> <p>10.2. No conformidades y acción correctiva.</p>

Nota: Información tomada de ISO. (2012). Annex SL (normative). Proposals form management system standards.

2 Proceso de elaboración de magistrales estériles: caso de estudio

2.1 Historia

La terapia intravenosa era casi inexistente a inicios del siglo xx, en 1926 la USP (United States Pharmacopoeia) incluía solo dos productos inyectables (Myers, 2013). Hacia 1933 se produce de manera comercial los primeros líquidos parenterales de gran volumen y se registran las primeras mezclas intravenosas que consistían en adiciones de electrolitos y vitaminas para cubrir necesidades específicas de los pacientes (Cantrell, 2016). Para 1940 se empieza a expresar la necesidad de mejorar la manipulación de medicamentos en los hospitales incluyendo los inyectables (Chelebik, 1966) ya que su uso se extendía rápidamente, por ejemplo, las mezclas de cloruro de potasio y vitaminas B y C se prescribían comúnmente después de cirugía y su uso se popularizó con el desarrollo de los análisis químicos de electrolitos en sangre después de 1950 (Millam, 1996), durante esta misma década los productos para la terapia intravenosa que están reutilizado como jeringas, botellas y tapones fueron reemplazados por dispositivos desechables de plástico, la primera jeringa desechable estuvo disponible en el mercado en 1955 (Myers, 2013).

En 1960 el servicio de salud pública de EEUU financió una auditoría a los servicios de farmacia de los hospitales, los resultados que fueron publicados por la ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) y permitieron ver el panorama de la preparación de medicamentos intravenosos en los hospitales, el cual era descentralizado donde la manipulación correcta de los productos inyectables estaba a cargo tanto de las centrales de esterilización, los servicios de farmacia y de enfermería en las unidades de cuidado, esto alimentó la necesidad urgente de implementación de programas de mezcla intravenosas centralizado en farmacia. Para 1962 la ASHP documentaron por primera vez las instalaciones y procedimientos recomendados para las preparaciones estériles, para este mismo año se patentó la primera cabina de flujo laminar de aire con filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) (Whitfield, 1963), eran de gran tamaño y su implementación requería cambios en infraestructura que los hospitales no podían

soportar, aun así se popularizo su uso a finales de los años 60 motivado por la preparación de la primera nutrición parenteral exitosa en humanos en 1967 (Vinnars & Wilmore, 2003), la cual se logro al superar la barrera de la contaminación microbiológica conseguido por el ambiente controlado proporcionado por la cabina la cual permitía asegurar la esterilidad del producto.

Para lo años 70 se evidenciaba cada vez mas las incompatibilidades presentadas en el uso de medicamentos inyectables y se presentaron las primeras patentes de equipos de administración intravenosa de plástico como el buretrol (Myers, 2013), estos nuevos materiales se sumaban a las posibles interacciones químicas y físicas que se podían presentar, comprobando que la calidad de las preparaciones magistrales estériles no solo era cuestión de esterilidad si no que también involucraba la estabilidad química. Para 1975 se introduce la primera emulsión de lípidos intravenosa para nutrición parenteral, esto sumo mas complejidad al manejo de compuestos estériles en los servicios de farmacia; a finales de los años 70 se introdujo la filtración de la línea de administración intravenosa lo que demostró el potencial infamatorio de las partículas extrañas en las mezclas intravenosas indicando que este debería ser un control de calidad de estos productos. La evolución de la cirugía medica genero otra necesidad importante en la década de los 80, y se debía abordar desde el servicio de farmacia la preparación de mezclas de cardioplejia usada en la inmovilización del corazón durante la cirugía a corazón abierto (Myers, 2013), este producto requería altos estándares de calidad para evitar contaminación microbiológica que por su administración directo al órgano tiene un alto riesgo de causar la muerte al paciente.

Durante la década de los 90 los avances en el área se centraron en la invención y uso de dispositivos automatizados para las mezclas de dextrosa y aminoácidos para nutrición parenteral, pero esta introducción evidencio que podía ser mas riesgosa si no se tomaban las perezaciones adecuadas y se realizaba control estricto al desempeño del equipo (Driscoll, Giampietro, & Sanborn, 2000). En el siglo XXI la escasez de medicamentos, especialmente inyectables requirió un aumento de la preparación de magistrales estériles, los desarrollos normativos se implementaron de manera acelerada en al primera década del siglo es así como se publica Guía de aseguramiento de calidad para productos preparados en farmacia de la ASHP guía pretende armonizar la el capitulo

797 de la USP usando términos y para el 2004 se hace oficial el capítulo y de obligatorio cumplimiento (ASHP, 2000) (American Society Of Health-System Pharmacists, 2010), denotando los esfuerzos importantes de estandarización de prácticas en elaboración de magistrales estériles en los hospitales y establecimiento farmacéuticos que se dedicaban a atender el outsourcing (ASHP, 2015) del proceso requerido para la atención de los pacientes, esto trajo requerimientos normativos nuevos que se han desarrollado durante esta década.

El desarrollo de la terapia intravenosa se desarrolló vertiginosamente y con esta la importancia del proceso de elaboración de magistrales estériles dentro de la práctica farmacéutica, se identificaron elementos del producto los cuales se debían asegurar para un buen resultado: identidad, pureza (libre de precipitados y contaminantes físicos), concentración (incluida la estabilidad y la compatibilidad) y la esterilidad. Los múltiples reportes de casos que afectaban la morbilidad y mortalidad de los pacientes se evidencian que cuando se monitorea la calidad de la manipulación aséptica del personal y se asegura un ambiente controlado la terapia intravenosa se hace más segura.

2.2 Concepto de Preparaciones Magistrales estériles

Las preparaciones magistrales estériles o Compounding Sterile Preparations término en inglés, en la normatividad Colombiana se catalogan como un proceso especial del servicio farmacéutico en el Decreto 780 de 2016 y responsabilidad de los servicios de farmacia a nivel internacional. El objetivo de estas preparaciones es la seguridad del paciente en la atención en salud, siendo una estrategia de uso seguro de medicamentos (Mullarkey, 2009). Las diferentes definiciones de preparación magistral estéril se relacionan en el Cuadro 2 según los diferentes entes de control y asociaciones a nivel de Estados Unidos y Colombia.

Tabla 2.

Recopilación de definiciones de preparación magistral.

Organización	Publicación	Definición
American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	ASHP Guidelines on Compounding Sterile Preparations	“La mezcla de ingredientes para la preparación de un medicamento para el uso de un paciente e incluye dilución, mezcla, reempaque, reconstitución y otras manipulaciones de productos estériles” (American Society Of Health-System Pharmacists, 2010).
United States Pharmacopeia (USP)	<795> Pharmaceutical Compounding - Nonsterile Preparations; USP42-NF37	“La preparación, mezcla, reconstitución, alteración, envasado y etiquetado de un medicamento, dispositivo de administración del medicamento o dispositivo de acuerdo con la prescripción, orden de medicación o iniciativa de un profesional autorizado basado en la relación entre el profesional, el paciente, el farmacéutico y el preparador en el curso de una practica profesional” (United States Pharmacopeia, 2018).
	<797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations; USP42-NF37	“Es un medicamento o nutriente estéril preparado magistralmente en una farmacia autorizada u otra institución relacionada con la salud, de acuerdo con la orden de un prescriptor autorizado; el artículo puede contener productos estériles o no” (United States Pharmacopeia, 2018)
Ministerio de Salud y Protección Social; Republica de Colombia.	Decreto 780 de 2016 – Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social.	“Es el preparado o producto farmacéutico para atender una prescripción médica, de un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención técnica de variada complejidad. La preparación magistral debe ser de dispensación inmediata” (Ministerio de Salud y Protección Social; Republica de Colombia, 2016)

Nota: Información tomada de: American Society Of Health-System Pharmacists. (2010). ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *American Journal Health-System Pharmacist*, 57(12), 113-132; United States Pharmacopeia. (2018). General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding —Sterile Preparations. USP42-NF37; United States Pharmacopeia. (2018). USP General Chapter <795> Pharmaceutical Compounding —Nonsterile Preparations. USP42-NF37; Ministerio de Salud y Protección Social; Republica de Colombia. (2016). Decreto 780 de 2016. Decreto Unico Reglamentario del Sector Salud y Protección Social.

2.3 Normatividad y reglamentación

El concepto de calidad en los procesos de elaboración de magistrales estériles se conoce oficialmente desde 1938 con la promulgación de la ley de alimentos, medicamentos y cosméticos que daba a la FDA jurisdicción sobre la producción de medicamentos, aunque en el practica farmacéutica la elaboración de magistrales quedo fuera del régimen regulatorio, donde aun la diferencia entre elaborar y fabricar no era clara. En 1997 el congreso de EEUU realiza modificaciones al funcionamiento del FDA y incluye explícitamente las preparaciones magistrales en el cumplimiento de estándares de la farmacopea USP y el formulario nacional NF (Marcus, 2019), el cual fue abordado en los capítulos informativos: <1074> Practicas de dispensación de productos farmacéuticos estériles destinados al uso domestico 7 <1206> Productos farmacéuticos estériles para uso en el hogar (Cantrell, 2016).

La presentación de incidentes derivados de elaboraciones inapropiadas de cardioplejia y oftálmicos que habían generado efectos graves en los paciente e incluso su muerte, conllevo a que en 1991 la ASHP conduce la primera encuestas nacional de actividades de aseguramiento de calidad en preparaciones de magistrales estériles en hospitales (Crawford & Narducci, 1991), los resultados de este estudio sugiere que la implementación de programas de aseguramiento y mejora de la calidad ayudan a aseverar la esterilidad de las preparaciones y disminuyen el riesgo de contaminación y daño al paciente. Para 1993 se publica el boletín técnico sobre aseguramiento de calidad para preparaciones estériles en farmacia (American Society of Health-System Pharmacists, 1993), en 1995 a través de una segunda encuesta se establece la misma relación incluyendo no solo pacientes hospitalarios si no también en atención domiciliaria

(Klein, 1996), esta documentación de practicas fue una herramienta valiosa que impuso la información sobre preparaciones magistrales estériles pero aun evidenciaba la falta de fuerza de aplicación reglamentaria y obligatoria para asegurar la adopción de las recomendaciones.

En el 2000 la ASHP expande su guía de aseguramiento de calidad y la define en términos de niveles de riesgo en las preparaciones basado en su vulnerabilidad de contaminación durante la elaboración y genero recomendaciones sobre estándares a seguir sobre políticas y procedimientos, validación de procesos, personal educación, entrenamiento y evaluación, fechas de vencimiento, almacenamiento, etiquetado, equipos, control de calidad de producto terminado, técnica aséptica y documentación (Morris & Schneider, 2003). Para el 2004 la USP publica su revisión del capitulo <1206> presenta eta el capitulo obligatorio <797> Preparaciones magistrales estériles, que aun estar dentro de la jurisdicción de la FDA la inspección del cumplimiento del capitulo quedo en manos de las juntas de farmacia estatales por lo que las exigencias variaban significativamente en cada estado y las practicas se alejan de los requisitos de magistrales estériles (Cantrell, 2016).

Para el 2013 debido a los casos presentados en un brote de meningitis por una elaboración magistral estéril llevo a la FDA a impulsa la ley de Calidad y Seguridad de los medicamentos, con lo que amplio de manera importante la información disponible como la traza desde la prescripción, la elaboración y entrega de estas elaboraciones. Esta ley también intenta generar distinción entre las farmacia de compuesto tradicionales llamadas Farmacias Magistrales 503A, las cuales surten las recetas o pedidos de medicamentos dentro de la relación profesional prescriptor – farmacéutico y deben cumplir con el capitulo <797> de la USP; y crea una nueva categoría de establecimiento de medicamentos denominada instalación de subcontratación 503B, donde se regulan las instalaciones que pueden participar en la fabricación y envió interestatal de cantidades de productos farmacéuticos estériles sin prescripción medica, sin embargo un farmacéutico con licencia debe supervisar la elaboración y debe cumplir con los requisitos de las Buenas Practicas de Fabricación Actuales (ASHP, 2015). Las diferencias entre estas dos categorías esta descrito en el cuadro 3

Tabla 3.*Diferencias entre las Farmacias Magistrales y las Instalaciones de subcontratación.*

Variable	Sección 503A Farmacias Magistrales	Sección 503B Instalaciones de Subcontratación
<u>Autoridad Regulatoria</u>	Juntas de Farmacias Estatales	FDA
<u>Estándares Aplicables</u>	USP <797> Preparaciones Magistrales estériles.	Buenas Practicas de Fabricación Vigentes
<u>Limitación en los servicios</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Solo dispensar a conformidad de una prescripción individual. • Se permite elaboraciones anticipadas en cantidades limitadas y se requiere prescripción medica para dispensar. 	<ul style="list-style-type: none"> • No es necesario ser una farmacia licenciada u obtener prescripciones individuales. • Pueden elaborar y mantener un inventario de productos para atender los pedidos de los clientes.

Nota: Información tomada de ASHP. (2015). Guidelines on outsourcing sterile compounding services. 72, 1664-16675.

En Colombia la evolución de estos conceptos viene de la aplicación de las normas principalmente emitidas en EEUU con la adopción de la farmacopea americana USP con el Decreto 677 de 1995, donde también se reglamenta la buenas practicas de manufactura siguiendo los lineamientos del informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (Ministerio de Salud de Colombia, 1995). Para ese momento la normatividad aun no contemplaba la diferencia entre fabricación y elaboración, quedando fuera del alcance del informe de la OMS las actividades particulares de la elaboración de magistrales estériles. Solo posteriormente con la expedición del decreto 2200 de 2005 por el cual se reglamente el servicio farmacéutico, es donde se introduce el concepto de preparación magistral y de determina que estas preparaciones serán procesos especiales a cargo de los servicios farmacéuticos que deben estar en dirección exclusivamente de un químico farmacéutico (Ministerio de la protección social. Colombia., 2005), este decreto posteriormente se compila en el Decreto Único Reglamentario del sector salud y protección social 780 de 2016 el cual se el que se encuentra vigente (Ministerio de Salud y Protección Social; Republica de Colombia, 2016).

Con la Resolución 1403 del 2007 se establece el manual de condiciones esenciales y procedimiento para los servicio farmacéutico y estable el modelo de gestión (Ministerio de Protección Social, 2007), esta norma profundiza de manera importante los requerimientos de calidad para prestar el servicio de preparación de magistrales estériles, aunque su enfoque es amplio y dirigido al funcionamiento hospitalario y se hace obligatoria la certificación de condiciones de elaboración por parte del INVIMA. Para el 2008 se expide la Resolución 0444 de 2008 donde se define “el instrumento de verificación del cumplimiento de buenas practicas de elaboración de preparaciones magistrales” (Ministerio de la Protección Social. , 2008), siendo esta la norma completamente independiente y enfocada a las operaciones de elaboración, trasformación, preparación, mezcla, adecuación y ajuste concentraciones de dosis de medicamentos. Siendo hasta hoy la norma que incluye todos los conceptos de aseguramiento de calidad en la preparación de magistrales.

A nivel académico se ha realizado acercamiento a la revisión de las recomendaciones en el proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles principalmente a través de encuestas con el objetivo de explorar el cumplimiento de requisitos mínimos del sector a nivel internacional como se observa en Estados unidos (Morris & Schneider, 2003) y en estudios transversales que involucran varios países (Al-Fadel, Mahmoud, & Dabliz, 2016). Otro acercamiento se puede evidenciar en las experiencias y casos donde se ha demostrado la aplicabilidad de los sistemas de gestión de calidad ISO en el sector hospitalario específicamente en los procesos del servicio farmacéutico (Moro, 2018). En el sector farmacéutico se evidencia investigaciones con el objetivo de armonizar normas ISO con resoluciones o guías específicas, específicamente en Colombia se realizo una armonización de NTC ISO 9001:2015 con la resolución 5107 de 2005 en el área de Fitoterapéuticos (Chaparro, 2017). En este contexto, se evidencia la necesidad de extender la investigación en este campo y generar una propuesta de guía de gestión de calidad que permita dar un a visión mas estandarizada a los requerimientos para la elaboración de magistrales estériles y toda la gestión de calidad que debe garantizarse para tener un producto seguro que cumpla con su objetivo terapéutico y permita el tratamiento y cura del paciente.

3. Metodología

La investigación se realizará con enfoque cualitativo no experimental de tipo documental, estos métodos son útiles para recopilar, analizar y organizar información sobre las fuentes que ocupan a esta investigación: Estructura de alto nivel de la ISO y guías y recomendaciones de aseguramiento de la calidad en el proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles, con la finalidad de proponer una guía de gestión de la calidad. La investigación tendrá un alcance descriptivo donde se intentará establecer los requerimientos específicos para el proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles con la estructura de alto nivel planteada por la ISO en el anexo SL, con esto se pretende generar un guía de gestión de la calidad para tratar de armonizar los requerimientos específicos del proceso con la estructura de los sistemas integrados de gestión.

4.3 3.1 Fuentes de información

La información para esta investigación será recuperada principalmente de bases de datos como:

- ScienceDirect
- PubMed
- Scopus
- Google Scholar

Donde se realizará la búsqueda con los siguientes tesauros:

- Compounding Sterile Preparations
- High level structure
- Quality control
- Quality assurance
- Quality management

4.3 3.2 Actividades detalladas

Para lograr cada uno de los objetivos de esta investigación se planea las actividades de manera detallada en la tabla 4.

Tabla 4.

Despliegue objetivo, actividades y resultados del trabajo de investigación

Objetivo General: Propuesta de guía de gestión de la calidad en el proceso de elaboración de magistrales estériles con base a la estructura de alto nivel de los sistemas integrados de gestión de la ISO.		
Objetivo Especifico	Actividad	Resultado
Realizar la revisión de las guías y normatividad actualizada para el control, aseguramiento y gestión de la calidad en el proceso de preparaciones de magistrales estériles.	<ol style="list-style-type: none">1. Buscar información relacionada con los estándares de guías y normatividad vigente para el proceso de elaboración de magistrales estériles según los tesauros identificados.2. Realizar la captura de la información relevante y de carácter científico.3. Organizar la información resultante en una tabla de bibliografía para identificar la normatividad y guías vigentes, así como su relación, campo de aplicación, relevancia científica.	Cuadro de resumen de las normas vigentes para el proceso de elaboración de magistrales estériles.

Tabla 4 (continuación)

<p>Identificar las concordancias y diferencias entre los requisitos específicos y la estructura de alto nivel para establecer puntos de armonización.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lectura de las normas que han sido identificadas como relevantes y pertinentes para el desarrollo de esta guía. • Determinación de los requisitos y conceptos usados en cada una. • Realizar un cuadro comparativo de concordancias y diferencias de los requisitos específicos con los capítulos de la estructura de alto nivel de las normas ISO. • Listado de conceptos similares que pueden ser estandarizados según la estructura de alto nivel o el uso recurrente en las guías y normas. 	<p>Cuadro comparativo de concordancias y diferencias de requisitos específicos del proceso de elaboración de magistrales estériles con los capítulos de la estructura de alto nivel.</p> <p>Listado de conceptos estandarizados con la estructura de alto nivel.</p>
<p>Estructurar la una guía con base en la correspondencia entre los requerimientos específicos y la estructura de alto nivel de los sistemas de gestión integrados de la ISO.</p>	<p>1. Síntesis de la guía propuesta teniendo en cuenta la tabla de correlación de los requisitos específicos dados en la redacción de alto nivel.</p>	<p>Guía de gestión de la calidad en el proceso de elaboración de magistrales estériles basado en la estructura de alto nivel.</p>

4. Propuesta de guía de gestión de calidad para el proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles.

4.3 Revisión normatividad vigente

Para el propósito de la investigación se realiza la revisión de la normatividad vigente y aplicable al proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles encontrando que las guías que compilan las buenas practicas de elaboración a nivel mundial están definidas, por ejemplo en estados unidos se cuenta con el capitulo obligatorio <797> de la USP regulación de FDA (United States Pharmacopeia, 2018), también se han desarrollado diferentes la guías de asociaciones como ASHP (American Society Of Health-System Pharmacists, 2010) e la ISMP (Rich & Ficker, 2013) en la cual centra en la prevención de errores en la mezcla intravenosa como componente fundamental para la seguridad del paciente y apoya los estándares de calidad del capitulo <797>. En otros países como Canadá (Canadian Society of Hospital Pharmacists, 1996), España (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014) y Colombia (Ministerio de la Protección Social. , 2008) se basan en las recomendaciones de la Farmacopea de Estados Unidos Capitulo <797> aunque tiene variaciones particulares de la legislación local.

Por lo tanto, se evidencia unos estándares definidos para el sector con variaciones locales, también se observa que se limitan ya que las practicas pueden darse en diferentes entornos tanto hospitalarios como industriales. A partir de la revisión de la literatura se evidencia que los acercamientos para evaluar la uniformidad de las practicas y el cumplimiento de las recomendaciones de las guías han sido a través de encuestas que han evidenciado en sus resultados una tendencia al cumplimiento de requerimientos mínimos con brechas para la implementación de las mejores practicas (Morris & Schneider, 2003) (Warner, Nishi, & Chechowski, 2009) (Al-Fadel, Mahmoud, & Dabliz, 2016). Teniendo esto en cuenta el objetivo de la investigación se realiza la revisión de la normatividad y recomendaciones de Estados Unidos como lo son el capitulo <797> de la Farmacopea, la guía de aseguramiento de la calidad para la preparación de magistrales

estériles de ASHP y como complemento enfocado a la seguridad del paciente la guía de la ISMP; para Colombia se realiza la revisión de la Resolución 0444 de 2008 que regula específicamente el sector. La estructura se resume en el Tabla 5.

Tabla 5.

Estructura de las guías y estándares en el proceso de elaboración de magistrales estériles.

USP 797	ASHP	ISMP	Resolución 0444 de 2008
Responsabilidad del personal encargado de la preparación de compuestos.	Instalaciones físicas y equipamiento	Políticas y procedimientos para la elaboración	Recurso Humano
Niveles de riesgo de contaminación microbiana de SP	Expiración y Fecha Limite de Uso.	Solicitud y verificación de preparaciones magistrales estériles	Saneamiento, higiene y salud ocupacional
Capacitación y evaluación del personal en técnicas de manipulación aséptica	Clasificación del riesgo.	Almacenamiento del inventario de medicamentos	Infraestructura física
CSPS de uso inmediato	Sistemas de Activación Point-of-care	Ensamblaje de productos y suministros	Dotación
Envases de dosis única y dosis múltiples	Ampollas, Dosis única y múltiple dosis envases.	Elaboración	Productos devueltos
Medicamentos peligrosos como CSPS	Elaboración por lotes y test de esterilidad	Conservación de medicamentos	Documentación
Radiofármacos como CSPS	Tercerización de elaboración de preparaciones magistrales estériles	Elaboraciones realizadas fuera del servicio de mezclas intravenosas de farmacia	Sistema de gestión de la calidad

Tabla 5 (continuación)

Extractos de alérgenos como CSPS	Administración de preparaciones magistrales estériles	Elaboración con materia prima a granel.	quejas
Verificación de la precisión y esterilidad del compuesto	Personal	Tecnología y automatización usada en la elaboración	Contratos
Calidad y control ambiental	Empaque y Etiquetado	Sistemas de elaboración automatizados (bombas)	Auditorias Internas
Procedimientos operativos estándar sugeridos (SOPS)	Almacenamiento de preparaciones magistrales estériles.	Control de calidad y verificación final	Sistema de Información - Farmacovigilancia
Elementos de control de calidad	Control y supervisión de soluciones intravenosas	Etiquetado del producto	Sistema de tratamiento de aguas
Verificación de dispositivos de composición automatizados (ACDS) para compuestos de nutrición parenteral	Trasporte de preparaciones magistrales estériles.	Gestión del personal	Reempaque y reenvase de medicamentos – Sistema de distribución en dosis unitaria
Verificaciones de liberación de preparación terminada y pruebas	Re dispensación de preparaciones magistrales estériles.		Elaboración de preparaciones magistrales
Almacenamiento y datación posterior al uso	Responsabilidades del personal para el manejo, Preparación y eliminación de citotóxicos y otros agentes peligrosos		Nutriciones y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos de administración parenteral.

Tabla 5 (continuación)

Mantenimiento de la esterilidad, pureza y estabilidad de los CSPS dispensados y distribuidos	Responsabilidades del personal para preparaciones especiales		Mezcla y/o ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos
Capacitación del paciente o cuidador	Competencia del personal de preparación		Distribución, Embalaje y transporte.
Monitoreo del paciente e informes de eventos adversos	Desarrollo de procedimientos operativos estándar		
Programa de garantía de calidad (QA)	Programa de aseguramiento de calidad.		

4.3 Concordancia de los requisitos con la estructura de alto nivel

Teniendo en cuenta la estructura de alto nivel como un nuevo enfoque diseñado con la intención de armonizar e integrar múltiples estándares del sistema de gestión (Kopia, 2016) se realiza la comparación de dicha estructura con las guías y normas compiladas y estudiadas, tanto las concordancias y excepciones se describen en el Tabla 6.

Tabla 6.

Concordancia de la estructura de alto nivel y los requisitos de normas y guías revisadas.

Capítulo	Guía o Norma	Requisito General
4. Contexto de la organización:	No aplica	No aplica
5. Liderazgo:	USP 797	Calidad y control ambiental
	ASHP	Tercerización de elaboración de preparaciones magistrales estériles
6. Planificación:	USP 797	Niveles de riesgo de contaminación microbiana de SP
	ASHP	Clasificación del riesgo.

Tabla 6 (continuación)

7. Soporte:	USP 797	<p>Responsabilidad del personal encargado de la preparación de compuestos.</p> <p>Capacitación y evaluación del personal en técnicas de manipulación aséptica</p> <p>Calidad y control ambiental</p> <p>Verificación de la precisión y esterilidad del compuesto</p> <p>Verificación de dispositivos de composición automatizados (ACDS) para compuestos de nutrición parenteral</p> <p>Procedimientos operativos estándar sugeridos (SOPS)</p>
	ASHP	<p>Personal</p> <p>Responsabilidades del personal para el manejo, Preparación y eliminación de citotóxicos y otros agentes peligrosos</p> <p>Responsabilidades del personal para preparaciones especiales</p> <p>Competencia del personal de preparación</p> <p>Instalaciones físicas y equipamiento</p> <p>Desarrollo de procedimientos operativos estándar</p>
	ISMP	<p>Gestión del personal</p> <p>Políticas y procedimientos para la elaboración y Tecnología y automatización usada en la elaboración</p> <p>Sistemas de elaboración automatizados (bombas)</p>
	Resolución 0444 de 2008	<p>Recurso Humano</p> <p>Saneamiento, higiene y salud ocupacional</p> <p>Infraestructura física</p> <p>Dotación</p> <p>Sistema de tratamiento de aguas</p> <p>Documentación</p>

Tabla 6 (continuación)

<p>8. Operación</p>	<p>USP 797</p>	<p>CSPS de uso inmediato Envases de dosis única y dosis múltiples Medicamentos peligrosos como CSPS Radiofármacos como CSPS Extractos de alérgenos como CSPS Elementos de control de calidad Verificaciones de liberación de preparación terminada y pruebas Almacenamiento y datación posterior al uso Mantenimiento de la esterilidad, pureza y estabilidad de los CSPS dispensados y distribuidos Capacitación del paciente o cuidador Monitoreo del paciente e informes de eventos adversos</p>
	<p>ASPH</p>	<p>Expiración y Fecha Limite de Uso Ampollas, Dosis única y múltiple dosis envases. Sistemas de Activación Point-of-care Elaboración por lotes y test de esterilidad Administración de preparaciones magistrales estériles Empaque y Etiquetado Almacenamiento de preparaciones magistrales estériles. Control y supervisión de soluciones intravenosas Transporte de preparaciones magistrales estériles. Re dispensación de preparaciones magistrales estériles.</p>

Tabla 6 (Continuación)

9.	ISMP	Solicitud y verificación de preparaciones magistrales estériles Almacenamiento del inventario de medicamentos Ensamblaje de productos y suministros Elaboración Conservación de medicamentos Elaboraciones realizadas fuera del servicio de mezclas intravenosas de farmacia Elaboración con materia prima a granel. Control de calidad y verificación final Etiquetado del producto
	Resolución 0444 de 2008	Contratos reempaque y reenvase de medicamentos – Sistema de distribución en dosis unitaria Elaboración de preparaciones magistrales Nutriciones y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos de administración parenteral. Mezcla y/o ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos Distribución, Embalaje y transporte. Sistema de información y farmacovigilancias
10. Evaluación del desempeño	USP 797	Programa de garantía de calidad (QA)
	ASHP	Programa de aseguramiento de calidad.
	Resolución 0444 de 2008	Auditorías Internas Sistema de gestión de la calidad
11. Mejora	USP 797	Programa de garantía de calidad (QA)
	ASHP	Programa de aseguramiento de calidad.
	Resolución 0444 de 2008	Productos devueltos Quejas Sistema de gestión de la calidad

Del análisis de los requisitos generales se puede observar que todos ellos son concordantes con alguno de los capítulos de la estructura de alto nivel, concentrándose

principalmente a los capítulos siete y ocho que corresponden a apoyo y operación que están planteados dentro de la estructura según el ciclo PHVA como el Hacer, lo que tiene sentido ya que las normas y guías revisadas esta enfocadas al control de los procesos de elaboración de magistrales estériles. Los capítulos relacionados con Planear, Verificar y Actuar tienen concordancia pero su desarrollo es menor, pero no menos importante, dentro de los requisitos validados sin dejar de notar que el capítulo nueve y diez están dentro de un mismo requisito de los documentos consultados.

El capítulo cuatro de contexto y organización no se encuentra evidenciado en ningún requisito de las normas y guías consultadas, esto indica que es un punto de partida para mejorar el desarrollo de las prácticas hacia un sistema de gestión, encontrando en esta revisión la necesidad de resaltar la importancia por la cual debe incorporarse el conocimiento de las organizaciones y su contexto sin importar si las actividades se desarrollan a nivel hospitalario o industrial, y el modo en que estos afectan el desarrollo de la calidad de las elaboraciones magistrales estériles. La visión sistemática también se puede fortalecer desde un enfoque de comprensión de necesidad y expectativas con la incorporación de una perspectiva de seguridad del paciente, teniendo en cuenta que las elaboraciones magistrales estériles serán administradas a paciente y deben permitir a los equipos de salud el correcto tratamiento, por lo tanto, es fundamental comprender claramente las necesidades y expectativas de estos grupos de interés.

4.3 Guía de gestión de la calidad para el proceso de elaboración de preparaciones magistrales estériles.

Con la revisión realizada y teniendo en cuenta los requisitos de las diferentes normas consultadas se realiza la guía de gestión de la calidad para el proceso de elaboraciones magistrales estériles según la estructura de alto nivel planteada por la ISO para la integración de sistemas de gestión, la cual se encuentra desarrollada en el ANEXO de este trabajo.

5. Conclusiones

- La estructura de alto nivel es una herramienta efectiva para plantear un guía de gestión para el proceso de elaboraciones magistrales estériles lo que permite incluir todos los requisitos y recomendaciones de las diversas guías en los capítulos desarrollados por la estructura y se reconoce darle un enfoque sistemático a la gestión de todos los aspectos de calidad involucrados en este proceso crítico de la atención de los pacientes.
- El sistema de gestión de calidad para el proceso de elaboraciones magistrales estériles se debe fortalecer desde la perspectiva de la planeación del sistema, involucrando la comprensión de la organización y su contexto, así como las necesidades y expectativas de las partes interesadas involucradas en el proceso asistencia.
- Los requisitos de verificar y actuar de la estructura de alto nivel esta contemplados en las normas y guías del proceso de elaboraciones magistrales estériles, pero pueden tornarse más robusto el sistema permitiendo desarrollar el enfoque del aseguramiento hacia la gestión de la calidad, viendo en horizonte el camino a la excelencia.

6. Recomendaciones

La revisión de literatura realizada y basado en un análisis de concordancia frente a la estructura de alto nivel de la ISO se puede observar que hay una oportunidad de actualización de la normatividad colombiana que permita enfocar los requisitos a la gestión eficiente de la calidad en el proceso de elaboraciones magistrales estériles introduciendo los conceptos implementados en los últimos años para dar un visión mas estratégica a la gestión a partir de una perspectiva completa a través del ciclo PHVA, la gestión del riesgo, la comprensión del contexto y la necesidades y expectativas de todas las partes interesadas en uso seguro de los medicamentos a través de la formulación magistral.

Bibliografía

B. L., & W. T. (2016). Continuous Quality Improvement as a Central Tenet of TQM: History and Current Status. *QUALITY INNOVATION PROSPERITY*, 20(2), 157-168.

Rodríguez, M. M., & Rodríguez, D. R. (2009). El concepto de calidad: Historia, evolución e importancia para la competitividad. *Revista de la Universidad de La Salle*(48), 80-90.

Paz, R. C., & Gomez, D. G. (2012). Normalización Serie Normas ISO 9000. *Administración de las Operaciones*. Argentina: Universidad Nacional de Mar del Plata.

Sanchez, M. F., & Castro, J. G. (2005). *Calidad Total: Modelo EFQM de Excelencia*. Madrid: FC Editorial.

ISO. (11 de Julio de 2020). *ABOUT US*. Obtenido de iso.org: <https://www.iso.org/about-us.html>

ISOTools EXCELLENCE. (11 de Julio de 2020). *isotools.org*. Obtenido de ¿Qué cambios ha experimentado ISO 9001 desde su primera versión?: <https://www.isotools.org/2016/01/31/que-cambios-ha-experimentado-iso-9001-desde-su-primera-version/>

Lemos, P. L. (2016). *Novedades ISO 9001:2015*. Madrid: FC Editorial.

ISO. (2012). Annex SL (normative). *Proposals form management system standards*.

Álvarez, R. F. (2014). Estructura de alto nivel de la ISO y su impacto en las normas de sistemas de gestión. *Éxito Empresarial*(277), 1 - 3.

Carle, G. C. (2014). *Internacionalización, mercados y empresa*. Madrid: ESIC Editorial.

Ponsati, E. G., & Campos, C. M. (2005). *Gestión de la calidad*. Barcelona: Ediciones UPC.

Nieto, C. d., & McDonnell, L. R. (7 y 8 de Septiembre de 2006). Comparación entre los Modelos de Gestión de Calidad Total: EFQM, Gerencial de Deming, Iberoamericano para la Excelencia y Malcon Baldrige. Situación frente a las ISO 9000. *X Congreso de Ingeniería de Organización*. Valencia.

Asociación Española para la Calidad. (13 de Julio de 2020). *Malcolm Baldrige*. Obtenido de Centro de conocimiento AEC: <https://www.aec.es/web/guest/centro-conocimiento/malcolm-baldrige>

EFQM. (13 de Julio de 2020). *EFQM Model*. Obtenido de EFQM ORG: <https://www.efqm.org/index.php/efqm-model/>

Mullarkey, T. (1 de Septiembre de 2009). Pharmacy compounding of high-risk level products and patient safety. *Amercian Jounarl of Health-System Pharmacy*, 66(5), S4 - S13.

Ministerio de la protección social. Colombia. (2005). Decreto 2200 de 2005. . *Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones*. . Colombia.

Ministerio de Protección Social. (2007). Resolución 1403 de 2007. *Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones* . Colombia.

Kopia, J. (2016). Study on integration and leadership styles of Management Systems based on a high-level structure. *International Conference on Management, Leadership & Governance* (pág. 431). Bucharest: Academic Coferences International Limited.

Rich, D. S., & Ficker, M. P. (Abril de 2013). Guidelines for the Safe Preparation of Sterile Compounds: Results of the ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit of October 2011. *Hospital Pharmacy*, 48(4), 282-294.

Canadian Society of Hospital Pharmacists. (1996). Guidelines for preparation of sterile products in pharmacies Ottawa (ON).

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2014). Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. *Subdirección General de Calidad de Medicamentos*. España.
- Morris, A. M., & Schneider, P. J. (2003). National survey of quality assurance activities for pharmacy-compounded sterile preparations. *American Journal of health-system pharmacy*, 60(24), 2567-2576.
- Warner, T., Nishi, C., & Chechowski, R. (Marzo - Abril de 2009). Survey of sterile admixture practices in Canadian hospital pharmacies: part 1. Methods and results. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 62(2), 100-111.
- Al-Fadel, N., Mahmoud, M. A., & Dabliz, R. (Noviembre de 2016). Implementation of safety standards of compounded sterile preparations in hospital pharmacies: a multinational cross-sectional study. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 23(6), 339-342.
- Marcus, G. A. (2019). The Dark Side of the Pharmaceutical Industry: A Compound of Issues. *University of Miami Inter-American Law Review*, 50(2), 146 - 181.
- Crawford, S. Y., & Narducci, W. A. (1991). National survey of quality assurance activities for pharmacy-prepared sterile products in hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 48(11), 2398-2413.
- American Society of Health-System Pharmacists. (1993). ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *American Journal Health-System Pharmacists*, 50(11), 2386-2398.
- Klein, C. N. (1996). Quality assurance for pharmacy-prepared sterile products in hospitals and home infusion facilities. *American Journal of health-system Pharmacy*, 53(21), 2614-2618.
- Ministerio de Salud de Colombia. (1995). Decreto 667 de 1995. Colombia.
- Ministerio de la Protección Social. . (2008). Resolución 0444 de 2008. . Colombia.

- Moro, M. A. (2018). Análisis de la mejora continua de la calidad de un Servicio de Farmacia certificado por la Norma ISO 9001. . *Tesis Doctoral*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Chaparro, L. N. (2017). Armonización de la NTC ISO 9001: 2015 y la resolución 5107 de 2005 hacia un sistema integrado de gestión en labfarve. *Tesis de Maestría*. Bogota, Colombia: Universidad Santo Tomas.
- Myers, C. E. (2013). History of sterile compounding in US hospitals: Learning from the tragic lessons of the past. *American journal of health-system pharmacy*, 70(16), 1414-1427.
- Cantrell, S. A. (2016). Improving the quality of compounded sterile drug products: a historical perspective. *Therapeutic innovation & regulatory science*, 50(3), 266-269.
- Chelebik, S. H. (1966). Dispensing direct to the patient. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 23(10), 581.
- Millam, D. (1996). The history of intravenous therapy. *Journal of Infusion Nursing*, 19(1), 5-15.
- Whitfield, W. (24 de Diciembre de 1963). Laminar flow air hood. *U.S. patent 3273323*.
- Vinnars, E., & Wilmore, D. (2003). History of parenteral nutrition. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 27(3), 225-231.
- Bogash, R. C. (1955). Compatibilities and incompatibilities of some parenteral medication. *The Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacist*, 12(4), 445-448.
- Driscoll, D. P., Giampietro, K., & Sanborn, M. D. (2000). ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(14), 1343-1348.
- ASHP. (2000). ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *American Journal Health-System Pharmacist*, 57, 1150-1169.

- National Institute of Standards and Technology. (1 de Agosto de 2020). *Baldrige Performance Excellence Program*. Obtenido de NIST:
<https://www.nist.gov/baldrige/how-baldrige-works/about-baldrige/history>
- Martinez, B. M. (2017). *La gestión de la calidad en el entorno universitario y su impacto en la sociedad*. La Habana: Universidad Tecnológica de La Habana.
- United States Pharmacopeia. (2018). General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding —Sterile Preparations. *USP42-NF37*.
- United States Pharmacopeia. (2018). USP General Chapter <795> Pharmaceutical Compounding —Nonsterile Preparations. *USP42-NF37*.
- American Society Of Health-System Pharmacists. (2010). ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *American Journal Health-System Pharmacist*, 57(12), 113-132.
- Ministerio de Salud y Protección Social; Republica de Colombia. (2016). Decreto 780 de 2016. *Decreto Unico Reglamentario del Sector Salud y Protección Social*.
- ICH . (Abril de 2009). Q10 Pharmaceutical Quality System. *Guidance for Industry*.
- ASHP. (2015). Guidelines on outsourcing sterile compounding services. 72, 1664-16675.
- ICONTEC. (2015). NTC-ISO 9001:2015. *Sistemas de Gestión de las Calidad. Requisitos*.
- ISO. (2015). ISO 9000:2015. *Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario* .
- ISMP. (2016). Guidelines for Safe Preparation of Compounded Sterile Preparations.

Anexos

Anexo A.

Guía de gestión de calidad en el proceso de elaboraciones magistrales estériles

Introducción

La combinación de medicamentos es una parte fundamental de la práctica farmacéutica. Esta guía tiene por objetivo describir las condiciones y prácticas para prevenir daños, incluida la muerte, a los pacientes que podrían resultar de (1) contaminación microbiana (falta de esterilidad), (2) endotoxinas bacterianas excesivas, (3) variabilidad en la concentración prevista de los ingredientes, (4) contaminantes físicos y/o químicos no deseados, y (5) ingredientes de calidad inapropiada en preparación magistral estéril (United States Pharmacopeia, 2018). Todo el personal de preparación son responsables de la elaboración y dispensación de preparaciones magistrales estériles de identidad correcta de ingredientes, pureza (ausencia de contaminantes físicos, como precipitados y contaminantes químicos), fuerza (incluida la estabilidad y compatibilidad) y esterilidad y para dispensarlos en envases apropiados que estén etiquetados de manera precisa y apropiada para el usuario final.

1. Alcance

Los estándares de esta guía están destinados a aplicarse a todas las personas que elaboran preparaciones magistrales estériles (Ej., farmacéuticos, enfermeras, técnicos de farmacia y médicos) y a todas las instalaciones donde se elaboran, almacenan y transportan las preparaciones magistrales estériles (Ej., Hospitales y otras instituciones de atención médica, farmacias, consultorios médicos, establecimientos farmacéuticos).

2. Referencias Normativas

ISO 9000:2015, Sistemas de Gestión de la Calidad. Fundamentos y Vocabulario

ISO 9001:2015, Sistemas de Gestión de la Calidad

3. Terminos y Definiciones

3.1 Ante-Area: Un área ISO Clase 8 donde se realizan los procedimientos de vestimenta e higiene de manos del personal, la preparación de componentes, la entrada de pedidos, el etiquetado de CSP y otras actividades de alta generación de partículas.

3.2 Procesamiento aséptico: Un modo de procesamiento de productos farmacéuticos y médicos que implica la esterilización separada del producto y del paquete (envases, cierres o material de empaque para dispositivos médicos) y la transferencia del producto al recipiente y su cierre en al menos las condiciones ISO Clase 5.

3.3 Fecha Limite de Uso (FLU): la fecha u hora después de la cual un CSP no deberá ser almacenados o transportados. La fecha se determina a partir de la fecha o la hora en que se compone la preparación.

3.4 Cabina de Flujo Laminar de seguridad biológica: gabinete ventilado para protección del personal, el producto y el ambiente que tiene un frente abierto con flujo de aire hacia adentro para protección del personal, aire filtrado por HEPA hacia abajo, flujo de aire laminar filtrado para protección del producto y HEPA. aire filtrado filtrado para la protección del medio ambiente.

3.5 Área de amortiguación: un área donde se encuentra físicamente el control de ingeniería primario (PEC). Las actividades que ocurren en este área incluyen la preparación y puesta en escena de los componentes y suministros utilizados al componer CSPS.

3.6 Sala limpia: Una sala en la que la concentración de partículas en el aire se controla para cumplir con una clase de limpieza de partículas en el aire especificada. Los microorganismos en el medio ambiente se monitorean para que no se exceda un nivel

microbiano para el aire, la superficie y el equipo personal para una clase de limpieza específica.

3.8 Aislador aséptico de contención de compuestos (CACI): Un aislador aséptico de compuestos (CAI) diseñado para brindar protección al trabajador contra la exposición a niveles indeseables de fármaco en el aire durante los procesos de combinación y transferencia de material y para proporcionar un ambiente aséptico para preparar preparaciones estériles. El intercambio de aire con el entorno circundante no debe ocurrir a menos que el aire pase primero a través de un sistema de filtro retentivo microbiano (HEPA mínimo) capaz de contener concentraciones en el aire del tamaño físico y el estado del fármaco que se está componiendo. Cuando se preparan medicamentos volátiles peligrosos, el aire de escape del aislador debe eliminarse adecuadamente mediante la ventilación del edificio debidamente diseñada.

3.9 Aislador aséptico de compuestos (CAI): una forma de aislador diseñado específicamente para preparar ingredientes o preparaciones farmacéuticas. Está diseñado para mantener un entorno de mezcla aséptico dentro del aislador durante los procesos de mezcla y transferencia de material. El intercambio de aire hacia el aislador desde el entorno circundante no debe ocurrir a menos que el aire haya pasado primero a través de un filtro retentivo de microbios (HEPA mínimo).

3.10 Área crítica: Un entorno ISO Clase 5

3.11 Sitio crítico: una ubicación que incluye cualquier componente o superficie de la vía de fluido (p. Ej., Septos de viales, puertos de inyección, vasos de precipitados) o aberturas (p. Ej., Ampollas abiertas, puntas de agujas) expuestas y en riesgo de contacto directo con el aire (p. Ej. HEPA filtrado), humedad (p. Ej., Secreciones orales y mucosas) o contaminación por contacto. El riesgo de contaminación por partículas microbianas del sitio crítico aumenta con el tamaño de las aberturas y el tiempo de exposición.

3.12 Área de composición directa: un área crítica dentro del control de ingeniería primario (PEC) ISO Clase 5 (ver Tabla 1) donde los sitios críticos están expuestos a aire unidireccional filtrado por HEPA, también conocido como primer aire.

3.13 Desinfectante: Un agente que libera de infecciones, generalmente un agente químico pero a veces físico, y que destruye los patógenos que causan enfermedades u otros microorganismos dañinos, pero puede que no mate las esporas bacterianas y fúngicas. Se refiere a sustancias aplicadas a objetos inanimados.

3.14 Primer aire: el aire que sale del filtro HEPA en una corriente de aire unidireccional que está esencialmente libre de partículas.

3.15 Medicamentos peligrosos: Los medicamentos se clasifican como peligrosos si los estudios en animales o humanos indican que la exposición a ellos tiene el potencial de causar cáncer, toxicidad para el desarrollo o la reproducción o daño a los órganos.

3.16 Etiquetado: término que designa todas las etiquetas y otras etiquetas escritas, impresas o materia gráfica en un contenedor inmediato de un artículo o preparación o en, o dentro de, cualquier paquete o envoltorio en el que esté incluido, excepto cualquier contenedor de envío exterior. El término "etiqueta" designa esa parte del etiquetado en el recipiente inmediato.

3.17 Prueba de llenado de medios: Una prueba que se usa para calificar la técnica aséptica de personal o procesos de preparación de compuestos y para garantizar que los procesos utilizados puedan producir productos estériles sin contaminación microbiana. Durante esta prueba, un medio de crecimiento microbiológico como el medio de digestión de caseína y soja se sustituye por el producto farmacéutico real para simular la composición de la mezcla '. Las cuestiones a considerar en el desarrollo de una prueba de llenado de medios son los procedimientos de llenado de medios, la selección de medios, el volumen de llenado, la incubación, el tiempo y la temperatura, la inspección de las unidades llenas, la documentación, la interpretación de los resultados y las posibles acciones correctivas necesarias.

3.18 Envase de dosis múltiples: Un envase de unidades múltiples para artículos o preparaciones destinados a la administración parenteral únicamente y que generalmente contiene conservantes antimicrobianos. La fecha posterior al uso (BUD) para un recipiente de dosis múltiples abierto o ingresado (p. ej., perforado con aguja) con conservantes antimicrobianos es de 28 días a menos que el fabricante especifique lo contrario.

3.19 Sala de presión negativa: Una sala que está a una presión más baja que la los espacios adyacentes y, por lo tanto, el flujo neto de aire entra en la habitación, 12

3.20 Control de ingeniería primaria: Un dispositivo o sala que proporciona una ISO Clase 5, ambiente para la exposición de sitios críticos cuando se elabora magistrales esteriles. Dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, bancos de trabajo de flujo de aire laminar (LAFWS), gabinetes de seguridad biológica (BSCS), aisladores asépticos de compuestos (CAIS) y compuestos aisladores asépticos de contención (CACIS)

3.21 Preparación Magistral Esteril (PME): una preparación que es un fármaco o nutriente estéril compuesto en una farmacia autorizada u otra instalación relacionada con la atención médica de conformidad con la orden de un prescriptor autorizado; el artículo puede o m No contiene productos esterilizados.

3.22 Producto: Un fármaco o nutriente estéril fabricado comercialmente cuya seguridad y eficacia ha sido evaluada por la FDA. Los productos van acompañados de información de prescripción completa, que se conoce comúnmente como etiquetado o prospecto del producto aprobado por la FDA.

3.23 Sala de presión positiva: una habitación que está a una presión más alta que los espacios adyacentes y, por lo tanto, el flujo de aire neto está fuera de la habitación.

3.24 Envase de dosis única: (consulte * (659) a (LN 1-May-2018) Un envase de dosis única es un envase de una sola unidad para artículos (consulte * Avisos generales a (CN 1-May-2018) o preparados destinados a la administración parenteral únicamente. Está destinado a un solo uso. Un envase de dosis única está etiquetado como tal. Ejemplos de envases de dosis única incluyen jeringas precargadas, cartuchos, envases sellados por fusión y recipientes sellados con cierre cuando estén etiquetados.

3.25 Área de composición separada: Un espacio designado, ya sea un área o sala demarcada, que está restringido a la preparación de CSPS de bajo riesgo con 12 horas o menos de BUD. Dicha área debe contener un dispositivo que proporciona un flujo de aire unidireccional de calidad de aire iso Clase 5 (ver Tabla 1) para la preparación de CSPS y debe estar libre de actividades y materiales que son extraños a la composición estéril.

3.26 Membranas de grado esterilizante: Membranas que están documentadas para retener el 100% de un cultivo de 10^6 microorganismos de una cepa de *Brevundimonas* (*Pseudomonas*) diminuta por centímetro cuadrado de superficie de la membrana a una presión de no menos de 30 psi (2,0 bar). Dichas membranas de filtro tienen nominalmente un tamaño de poro nominal de 0,22 μm o 0,2 μm , según la práctica del fabricante. Esterilización por filtración: paso de un fluido o solución a través de una membrana de grado esterilizante para producir un efluente estéril.

3.27 Esterilización terminal: la aplicación de un proceso letal (p. Ej., Vapor a presión o esterilización en autoclave) a recipientes sellados con el fin de lograr un nivel predeterminado de garantía de esterilidad de generalmente menos de 10^{-4} , o una probabilidad de menos de uno en un millón de un producto no estéril. unit.3

3.28 Flujo unidireccional: Un flujo de aire que se mueve en una sola dirección de manera robusta y uniforme y a una velocidad suficiente para barrer de manera reproducible las partículas lejos del área crítica de procesamiento o prueba.

4. Contexto de la organización

4.1 Comprensión de la organización y de su contexto

La organización debe establecer las cuestiones externas e internas relacionadas con su propósito y que afectan a su capacidad para lograr los resultados previstos del Sistema de Gestión de la Calidad para el proceso de elaboración de magistrales esteriles.

La organización debe realizar el seguimiento y la revisión de la información sobre las cuestiones externas e internas.

NOTA 1 Las cuestiones pueden incluir factores positivos y negativos o condiciones para su consideración.

NOTA 2 La comprensión del contexto externo puede verse facilitada al considerar cuestiones que surgen de los entornos legal, tecnológico, competitivo, de mercado, cultural, social y económico, ya sea internacional, nacional, regional o local.

4.2 Comprensión de las necesidades y expectativas de las partes interesadas

Para asegurar que la organización tiene la capacidad de entrega regularmente productos y servicios que satisfagan los requisitos del cliente y los legales y reglamentarios aplicables referentes a las preparaciones magistrales esteriles, la organización debe identificar:

- a) Las partes interesadas pertinentes al Gestión de la Calidad para el proceso de elaboración de magistrales esteriles;
- b) Los requisitos de estas partes interesadas.

La organización debe realizar el seguimiento y la revisión de la anterior información.

4.3 DETERMINACIÓN DEL ALCANCE DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE PREPARACIONES MAGISTRALES ESTERILES

La organización debe identificar los límites y la aplicabilidad del SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles para definir su alcance. El alcance debe definir e

incluir los tipos de productos y servicios cubiertos, y justificar cualquier requisito que la organización defina que no es aplicable para el alcance de su SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles.

Cuando se define alcance, se debe considerar:

- a) Las cuestiones externas e internas analizadas en el numeral 4.1;
- b) Los requisitos de las partes interesadas mencionadas en el numeral 4.2;

El alcance del SGC debe estar disponible y mantenerse como información documentada.

4.4 SISTEMA DE GESTIÓN DE PREPARACIONES MAGISTRALES ESTERILES

La organización debe establecer, implementar, mantener y mejorar continuamente un SG PME con sus procesos necesarios e interacciones, de acuerdo con los requisitos de la este documento.

5. LIDERAZGO

5.1 LIDERAZGO Y COMPROMISO

5.1.1 GENERALIDADES

La alta dirección debe evidenciar liderazgo y compromiso con el SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles:

- a) Asegurando que se establezcan la política y los objetivos de calidad relacionados con las preparaciones magistrales esteriles, éstos son compatibles con el contexto y el direccionamiento estratégico de la organización.
- b) Asegurando la integración de los requisitos del SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles con todos los procesos;
- c) Asegurando que los recursos necesarios para el SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles estén disponibles;

- d) Comunicar la importancia de una gestión de la calidad eficaz y conforme con los requisitos del sistema;
- a) Asumiendo la responsabilidad y obligación de rendir cuentas de la eficacia del SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles;
- d) Promoviendo el uso del enfoque a procesos y el pensamiento basado en riesgos;
- g) Asegurando que el SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles logre los resultados previstos;
- h) Comprometiendo, dirigiendo y apoyando a las personas, para contribuir a la eficacia del sistema;
- i) Incentivando la mejora continua en la elaboración de magistrales esteriles y uso seguro de medicamentos;
- j) Apoyando otros roles pertinentes de la dirección, para demostrar su liderazgo en sus áreas de responsabilidad.
- k) Asegurar el cumplimiento del programa de muestreo ambiental donde se demuestre que los controles de ingeniería primarios mantienen el entorno en el área de elaboración.

5.1.2 ENFOQUE AL CLIENTE

La alta dirección debe demostrar liderazgo y compromiso con respecto al enfoque al cliente asegurándose de:

- a) Determinar, comprender y cumplir en forma constante los requisitos del cliente y los legales y reglamentarios;
- b) Identificar y tratar los riesgos y oportunidades que pueden afectar a la conformidad de las elaboraciones magistrales esteriles y a la capacidad de aumentar la satisfacción del cliente;
- c) Mantener el enfoque en el aumento de la satisfacción del cliente.

5.2 POLÍTICA

5.2.1 ESTABLECIMIENTO DE LA POLÍTICA DE LA CALIDAD

La Alta Dirección debe definir, implementar y mantener una política de la calidad que:

- a) Sea adecuada al propósito y contexto de la organización y apoya su direccionamiento estratégico.
- b) Proporciona un marco de referencia para la definición de los objetivos de la calidad;
- c) Compromiso de cumplir los requisitos aplicables;
- d) Incluya el compromiso con la seguridad del paciente
- e) Compromiso con la mejora continua del SGC para el proceso de elaboración de magistrales estériles.

5.2.2 COMUNICACIÓN LA POLÍTICA DE LA CALIDAD

La política de la calidad debe:

- a) Estar disponible y mantenerse como información documentada;
- b) Comunicarse, entenderse y aplicarse dentro de la organización;
- c) Estar disponible para las partes interesadas, según corresponda.

5.3 ROLES, RESPONSABILIDADES Y AUTORIDADES EN LA ORGANIZACIÓN

La Alta Dirección debe asegurarse que las responsabilidades y autoridades para los roles se asignen, comuniquen y comprendan dentro de la organización.

La Alta Dirección debe otorgar la responsabilidad y autoridad para:

- a) Asegurar que el sistema es conforme con los requisitos;
- b) Asegurar que los procesos de elaboración de magistrales estériles generan las salidas previstas;
- c) Comunicar a la alta dirección sobre el desempeño del sistema y sobre las oportunidades de mejora;
- d) Asegurar el enfoque al cliente a través de la organización;
- e) Asegurar que se mantiene la integridad del sistema de gestión de la calidad en el proceso de magistrales estériles cuando se planifican e implementan cambios en el sistema.

6. PLANIFICACIÓN

6.1 ACCIONES PARA ABORDAR RIESGOS Y OPORTUNIDADES

Al planificar el sistema, la organización debe considerar las cuestiones internas y externas e identificar los riesgos y oportunidades que es necesario abordar con el fin de:

- a) Asegurar la inocuidad de las preparaciones magistrales estériles;
- b) Incrementar los efectos deseables;
- c) Prevenir o reducir efectos no deseados;
- d) Prevenir la contaminación microbiológica en sitios críticos.
- d) Lograr la mejora

La organización debe planificar:

- a) Acciones para abordar los riesgos y oportunidades identificados;
- b) La manera de:
 - 1. Integrar e implementar las acciones en los procesos de elaboración de magistrales estériles.
 - 2. Evaluar la eficacia de estas acciones.

Las acciones establecidas e implementadas para abordar los riesgos y oportunidades deben ser proporcionales al impacto potencial en la conformidad de la preparaciones magistrales estériles.

NOTA 1 Las alternativas para enfrentar los riesgos y oportunidades se pueden orientar hacia: evitar, asumir riesgos para lograr una oportunidad, eliminar la fuente de riesgo, cambiar la probabilidad o las consecuencias, compartir o mantener riesgos mediante decisiones informadas.

NOTA 2 Las oportunidades se pueden enfocar a: adopción de nuevas prácticas, lanzamiento de nuevos productos, apertura de nuevos mercados, atraer nuevos clientes, establecimiento de asociaciones, uso de nuevas tecnologías y/o posibilidades factibles para la organización.

NOTA 3 Al analizar los riesgos asociados a los procesos de elaboraciones estériles se deben contemplar los asociados al paciente, el potencial de contaminación microbiológica durante la operaciones farmacéuticas de elaboración, medicamentos peligrosos manipulados en la organización, evaluaciones proactivas como análisis de modos y efectos de falla (FMEA) antes de la implementación de cambios en los procesos de

elaboración, los peligros de exposición a múltiples pacientes y los factores de crecimiento microbiano influenciados por el tiempo de almacenamiento y temperatura.

6.2 OBJETIVOS DE LA CALIDAD Y PLANIFICACIÓN PARA LOGRARLOS

La organización debe definir los objetivos de la calidad para las funciones, niveles y procesos del sistema.

Los objetivos de la calidad deben:

- a) Coherentes con la política de la calidad;
- b) Medibles para las actividades y procesos de monitoreo que son considerados de alto riesgo, alto volumen o propenso a problemas;
- c) Tener en cuenta los requisitos aplicables;
- d) Relacionados con la conformidad de las elaboraciones magistrales estériles y el aumento de la satisfacción del cliente;
- e) Ser objeto de seguimiento;
- f) Comunicarse;
- g) Actualizarse, según corresponda.

La organización debe mantener información documentada sobre los objetivos de la calidad.

Al planificar el logro de sus objetivos de la calidad, la organización debe definir:

- a) Qué va a hacer;
- b) Qué recursos se requieren;
- c) Quién será responsable;
- d) Cuando se finalizarán;
- e) Cómo se evaluarán los resultados.

6.3 PLANIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS

Cuando la organización identifique una necesidad de cambios en el SGC para el proceso de elaboración de magistrales estériles, se deben llevar a cabo de manera planificada y sistemática.

La organización debe analizar:

- a) El propósito de los cambios y sus consecuencias;
- b) La integridad del SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles;
- c) Disponibilidad de recursos;
- d) Definición o redefinición de responsabilidades y autoridades.
- e) Realizar la adecuada identificación y tratamiento de los riesgo asociados al cambio.

7. APOYO

7.1 RECURSOS

7.1.1 GENERALIDADES

La organización debe definir y suministrar los recursos necesarios para el establecimiento, implementación, mantenimiento y mejora continua del sistema.

La organización debe analizar:

- a) Las capacidades y limitaciones de los recursos internos existentes;
- b) Qué necesita obtener de proveedores externos.

7.1.2 PERSONAS

La organización debe establecer y asignar las personas necesarias para la implementación eficaz del SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles y para la operación y control de sus procesos.

7.1.3 INFRAESTRUCTURA

La organización debe establecer, asignar y mantener la infraestructura necesaria para que la operación de los procesos sea eficaz y se logre la conformidad de elaboraciones magistrales estériles.

7.1.3.1 Controles de ingeniería primarios

Son los controles que proporcionan un ambiente ISO 5 para la exposición de sitios críticos los cuales se les debe garantizar:

- a) proporcionan aire HEPA unidireccional (L.e., laminar) a una velocidad suficiente para evitar que las partículas en el aire entren en contacto con sitios críticos. t

b) un análisis del patrón de aire in situ mediante estudios de humo en el área crítica para demostrar el flujo de aire unidireccional y la acción de barrido sobre el producto en condiciones dinámicas.

c) escribir y seguir políticas y procedimientos para mantener y trabajar dentro

d) realizarse pruebas y certificación cada seis meses y siempre que sea reubicado, alterado o un cambio importante en la instalación.

7.1.3.2 Controles de ingeniería secundarios

Son las áreas de amortiguación y ante áreas calcificadas ISO 7 y 8, se debe garantizar en las salas limpias:

a) suministrar con HEPA terminal que ingresa desde los techos con rejillas de ventilación bajas en las paredes y que proporciona no menos de 30 cambios de aire por hora.

b) Las áreas de amortiguación mantienen una presión positiva de la columna de agua de 0.02 a 0.05 pulgadas y no contienen sumideros ni desagües.

c) La velocidad del aire desde las salas o zonas de amortiguamiento hasta las anteáreas es de al menos 40 pies / minuto.

d) Los retornos de aire deben montarse en la parte baja de la pared creando una dilución general de arriba hacia abajo del aire de la habitación con aire de reposición filtrado con HEPA

3) realizarse pruebas y certificación cada seis meses y siempre que sea reubicado, alterado o un cambio importante en la instalación.

7.1.3.3 Instalaciones de elaboración

Se debe garantizar que las instalaciones para los proceso de elaboración de magistrales estériles:

a) deben estar diseñadas físicamente y controladas ambientalmente para minimizar la contaminación en el aire por contacto con sitios críticos

b) Las superficies de techos, paredes, pisos, accesorios, estanterías, mostradores y gabinetes deben ser lisas, impermeables, libres de grietas y hendiduras, lo que promueve la limpieza y minimiza los espacios en los que los microorganismos y otros contaminantes puede acumularse

c) La infraestructura para la elaboración debe estar ubicada, operada, mantenida, monitoreada y verificada adecuadamente.

7.1.4 AMBIENTE PARA LA OPERACIÓN DE LOS PROCESOS

La organización debe establecer, asignar y mantener el ambiente requerido para la operación de sus procesos y para lograr la conformidad de los productos y servicios.

NOTA 1: El programa de muestreo ambiental debe ocurrir como parte de un programa integral de gestión de la calidad y debe ocurrir de manera periódica.

NOTA 2: El program de muestreo ambiental debe proporcionar información para demostrar que los controles de ingeniería mantienen un entorno dentro del área de composición que mantiene consistentemente niveles de partículas viables y no viables aceptablemente bajos.

7.1.5 RECURSOS DE SEGUIMIENTO Y MEDICIÓN

7.1.5.1 GENERALIDADES

La organización debe establecer, asignar los recursos necesarios para asegurar la validez y fiabilidad de los resultados, cuando el seguimiento o la medición se utiliza para verificar la conformidad de los productos y servicios con los requisitos.

La organización debe asegurarse que los recursos asignados:

- a) Son adecuados para el tipo específico de actividad(es) de seguimiento y medición;
- b) Se mantienen para asegurarse de la adecuación continua para su propósito.

La organización debe conservar la información documentada pertinente como evidencia de la idoneidad de los recursos para su propósito.

7.1.5.2 TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIONES

La trazabilidad de la medición es un requerimiento para el proceso de elaboración de magistrales esteriles, o se considerada fundamental por la organización para

proporcionar confianza en la validez de los resultados de la medición, el equipo de medición debe:

- a) Calibrarse o Verificarse, o ambas, a intervalos especificados, o antes de su utilización, comparando con patrones de medición trazables a patrones de medición internacionales o nacionales; cuando no existan tales patrones, debe conservarse como información documentada la base utilizada para la calibración o la verificación;
- b) Identificarse para determinar su estado;
- c) Protegerse contra ajustes, daño o deterioro que pudieran invalidar el estado de calibración y los posteriores resultados de la medición.

La organización debe identificar si la validez de los resultados de medición previos se ha visto afectada de manera negativa, cuando el equipo de medición se considere no apto para su propósito, y debe tomar las acciones correspondientes en caso de ser necesario.

7.1.6 CONOCIMIENTOS DE LA ORGANIZACIÓN

La organización debe establecer los conocimientos necesarios para la operación de sus procesos y para la conformidad de las elaboraciones magistrales estériles.

Estos conocimientos deben protegerse y estar disponibles en la extensión necesaria.

NOTA 1 Los conocimientos de la organización se obtienen con la experiencia. Es información que se utiliza y se comparte para lograr los objetivos de la organización.

NOTA 2 Los conocimientos de la organización pueden provenir de:

- a) Fuentes internas (propiedad intelectual; conocimientos resultantes de la experiencia; lecciones aprendidas y proyectos de éxito; capturar y compartir conocimientos y experiencia no documentados; los resultados de las mejoras en los procesos, productos y servicios);
- b) Fuentes externas (por ejemplo, normas; mundo académico; conferencias; recopilación de conocimientos provenientes de los clientes o de proveedores externos).

7.2 COMPETENCIA

La organización debe:

- a) Establecer la competencia requerida para preparar, almacenar y transportar preparaciones magistrales estériles para que sean estériles y aceptablemente precisos, puros y estables.
- b) Asegurar que las personas sean competentes en manipulación aseptica, basados en la educación, formación o experiencia adecuadas;
- c) Implementar acciones para alcanzar la competencia necesaria de las personas y evaluar la eficacia de las acciones tomadas;
- d) Conservar la información documentada apropiada, como evidencia de la competencia.

NOTA 1: El personal competente debe aprobar inicialmente la evaluación didáctica, de habilidades prácticas y las pruebas de llenado de medios, seguidas de una evaluación periódica según el nivel de riesgo.

NOTA 2: El personal que no apruebe las pruebas escritas, o cuyos viales de prueba llenados con medios resulten en una gran colonización microbiana, será inmediatamente reinstruido y reevaluado por personal experto para asegurar la corrección de todas las deficiencias de la práctica aséptica.

7.3 TOMA DE CONCIENCIA

La organización debe asegurar que las personas que realizan el trabajo bajo el control de la organización toman conciencia de:

- a) La política de la calidad;
- b) Los objetivos de la calidad;
- c) Su contribución a la eficacia del SGC para el proceso de elaboración de magistrales estériles, incluyendo los beneficios de una mejora del desempeño;
- d) Las consecuencias de no cumplir los requisitos del SGC para el proceso de elaboración de magistrales estériles.

7.4 COMUNICACIÓN

La organización debe definir las comunicaciones internas y externas al SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles, que incluyan:

- a) Qué comunicar;
- b) Cuando comunicar;
- c) A quién comunicar;
- d) Cómo comunicar;
- e) Quién comunica.

7.5 INFORMACIÓN DOCUMENTADA

7.5.1 GENERALIDADES

El SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles de la organización debe incluir:

- a) La información documentada requerida por esta Norma;
- b) La información documentada que la organización define como necesaria para la eficacia del SGC para el proceso de elaboración de magistrales esteriles.

7.5.2 CREACIÓN Y ACTUALIZACIÓN

La organización debe asegurar cuando se crea y actualiza información documentada:

- a) La identificación y descripción (ej: título, fecha, autor o número de referencia);
- b) El formato (ej: idioma, versión del software, gráficos) y sus medios de soporte (papel, electrónico);
- c) La revisión y aprobación con respecto a la idoneidad y adecuación.

7.5.3 CONTROL DE LA INFORMACIÓN DOCUMENTADA

7.5.3.1 La información documentada requerida por el SGC y por la Norma se debe controlar para asegurarse de:

- a) Disponibilidad y adecuación para su uso, dónde y cuándo se necesite;
- b) Esté protegida adecuadamente (contra pérdida de la confidencialidad, uso inadecuado, o pérdida de integridad).

7.5.3.2, La organización debe establecer las siguientes actividades, para el control de la información documentada:

- a) Distribución, acceso, recuperación y uso;
- b) Almacenamiento y preservación, incluida la preservación de la legibilidad;
- c) Control de cambios (ej: control de versión);
- d) Conservación y disposición.

La información documentada de origen externo, determinada por la organización como necesaria para la planificación y operación del SGC, se debe identificar según sea adecuado y controlar.

La información documentada que se conserva como evidencia de la conformidad, debe protegerse contra modificaciones no intencionadas.

NOTA El acceso puede implicar una decisión en relación al permiso, solamente para consultar la información documentada, o al permiso y a la autoridad para consultar y modificar la información documentada.

8. OPERACIÓN

8.1 PLANIFICACIÓN Y CONTROL OPERACIONAL

La organización debe planificar, implementar y controlar los procesos necesarios para cumplir los requisitos para la provisión de elaboraciones magistrales esteriles, y para implementar las acciones definidas en el capítulo 6, a través de:

- a) La identificación y conocimiento de los requisitos para las elaboraciones magistrales esteriles;
- b) La definición de criterios para:
 - 1. los procesos para las elaboraciones magistrales esteriles;
 - 2. la aceptación de las elaboraciones magistrales esteriles;
- c) La asignación de los recursos para lograr la conformidad con los requisitos de preparaciones magistrales esteriles;

- d) La implementación del control de los procesos de acuerdo con los criterios;
- e) La determinación, mantenimiento y la conservación de la información documentada en la medida necesaria para:
 - 1. Confiar en que los procesos se llevan a cabo según lo planificado;
 - 2. Demostrar la conformidad de los productos y servicios con sus requisitos.

8.2 DISEÑO Y DESARROLLO DE LOS PRODUCTOS Y SERVICIOS

8.2.1 GENERALIDADES

La organización debe establecer, implementar y mantener un proceso de diseño y desarrollo que sea apropiado para garantizar la posterior elaboración de magistrales estériles y estables.

8.2.2 PLANIFICACIÓN DEL DISEÑO Y DESARROLLO

Al definir las etapas y controles para el diseño y desarrollo, la organización debe analizar:

- a) La naturaleza, duración y complejidad de las actividades de diseño y desarrollo;
- b) Las fases del proceso y las revisiones del diseño y desarrollo aplicables;
- c) Actividades requeridas de verificación y validación del diseño y desarrollo;
- d) Responsabilidades y autoridades involucradas en el proceso de diseño y desarrollo;
- e) Las necesidades de recursos internos y externos.
- f) El requerimiento de control de las interfaces entre las personas implicadas en el proceso de diseño y desarrollo;
- g) La necesidad de involucrar a los clientes y usuarios en el proceso de diseño y desarrollo;
- h) Los requerimientos para la elaboración de magistrales estériles
- i) El nivel de control del proceso de diseño y desarrollo esperado por los clientes y otras partes interesadas pertinentes;
- j) La información documentada necesaria para demostrar que se han cumplido los requisitos del diseño y desarrollo.

8.2.3 ENTRADAS PARA EL DISEÑO Y DESARROLLO

La organización debe definir los requisitos fundamentales para los tipos específicos de elaboraciones magistrales estériles que se van a diseñar y desarrollar. La organización debe analizar:

- a) Los requisitos funcionales y de desempeño;
- b) La información proveniente de actividades de diseño y desarrollo previas similares;
- c) Los requisitos legales y reglamentarios;
- d) Normas o códigos de prácticas que la organización se ha comprometido a implementar;
- e) La información bibliográfica y la experiencia profesional;

8.2.4 CONTROLES DEL DISEÑO Y DESARROLLO

La organización debe implementar controles al proceso de diseño y desarrollo para garantizar que:

- a) Los resultados a alcanzar están definidos;
- b) Las revisiones se realizan para valorar la capacidad de los resultados del diseño y desarrollo para cumplir los requisitos;
- c) Las actividades de verificación aseguran que las salidas del diseño y desarrollo cumplen los requisitos de las entradas;
- d) Las actividades de validación aseguran que las elaboraciones magistrales estériles resultantes satisfacen los requisitos para su uso previsto;
- e) Se implementan acciones sobre los problemas identificados durante las revisiones, o las verificaciones y validaciones;
- f) Se conserva la información documentada de estas actividades.

8.2.5 SALIDAS DEL DISEÑO Y DESARROLLO

La organización debe garantizar que las salidas del diseño y desarrollo:

- a) Cumplen los requisitos de las entradas;
- b) Son apropiadas para los procesos posteriores para la provisión de elaboraciones magistrales estériles;
- c) Mencionan o incluyen los requisitos de seguimiento y medición, cuando sea apropiado, y a los criterios de aceptación;

d) Detallan las características de los productos y servicios, que son fundamentales para su propósito previsto y uso seguro y correcto.

La organización debe conservar información documentada sobre las salidas de diseño y desarrollo.

8.2.6 CAMBIOS DEL DISEÑO Y DESARROLLO

La organización debe establecer, examinar y controlar los cambios realizados durante el diseño y desarrollo de las elaboraciones magistrales estériles, o después si es necesario, para asegurar que no haya un impacto adverso en la conformidad con los requisitos.

La organización debe conservar la información documentada sobre:

- a) Los cambios del diseño y desarrollo;
- b) Los resultados de las revisiones;
- c) La autorización de los cambios;
- d) Las acciones tomadas para prevenir los impactos adversos.

8.3 PRODUCCIÓN Y PRESTACIÓN DEL SERVICIO

8.3.1 CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA PRESTACIÓN DEL SERVICIO

La organización debe llevar a cabo la elaboración de magistrales estériles bajo condiciones controladas.

Las condiciones controladas deben incluir:

- a) Se dispone de la información documentada que describa:
 - 1 características de las elaboraciones magistrales estériles a preparar;
 - 2 los resultados a alcanzar;
- b) Disponibilidad y uso de los recursos de seguimiento y medición apropiados;
- c) Llevar a cabo actividades de seguimiento y medición en las etapas apropiadas, para verificar el cumplimiento de los criterios para el control de los procesos o las salidas, y los criterios de aceptación para las elaboraciones magistrales estériles.
- d) Utilizar la infraestructura y el ambiente adecuados para la operación de los procesos;
- e) Contar con las personas competentes, con la calificación requerida, si es necesario.
- f) La validación y revalidación a intervalos regulares, de la capacidad para alcanzar los resultados de los procesos de elaboración de magistrales estériles, cuando la salida(s)

obtenida, no pueda verificarse mediante actividades de seguimiento o medición posteriores;

g) La realización de acciones para prevenir errores humanos;

h) La realización de actividades de liberación, entrega y posteriores a la entrega.

8.3.2 IDENTIFICACIÓN Y TRAZABILIDAD

La organización debe usar medios apropiados para identificar las salidas, que permitan asegurar la conformidad de las elaboraciones magistrales estériles.

La trazabilidad es un requisito, la organización debe controlar la identificación única de las salidas, y debe conservar la información documentada para permitir la trazabilidad.

BATCH RECORD

8.3.3 PRESERVACIÓN

La organización debe resguardar las salidas durante las elaboraciones magistrales estériles, en lo que sea necesario para asegurar la conformidad con los requisitos.

La organización debe determinar la fecha límite de uso de las elaboraciones magistrales estériles que realice teniendo en cuenta:

a) Criterios generales de

b) Información bibliográfica o literatura autorizada que respalde duraciones asignadas

c) Ensayos que indiquen la estabilidad directa

8.3.4 ACTIVIDADES POSTERIORES A LA ENTREGA

La organización debe cumplir los requisitos para las actividades posteriores a la entrega asociadas con las elaboraciones magistrales estériles.

Al establecer el alcance de las actividades que se realizarán luego de la entrega, la organización debe analizar:

a) Los requisitos legales y reglamentarios;

b) Las consecuencias probables no deseadas, asociadas a las elaboraciones magistrales estériles;

c) La naturaleza, el uso y la vida útil prevista de las elaboraciones magistrales estériles;

d) Los requisitos del cliente;

e) Retroalimentación del cliente;

8.3.4.1 Transporte

La organización debe garantizar:

a) el embalaje mantiene la integridad física, la esterilidad, la estabilidad y la pureza de las elaboraciones magistrales estériles.

b) Modos de transporte que mantienen las temperaturas adecuadas y evitan daños a las elaboraciones magistrales estériles.

La organización debe conservar la información documentada de las condiciones adecuadas de empaque, almacenamiento y transporte para mantener la esterilidad, calidad, pureza y fuerza

8.3.4.2 Capacitación al paciente y farmacovigilancia

La organización debe garantizar:

Programa de capacitación formal de componentes múltiples para garantizar que los pacientes y los cuidadores comprendan el almacenamiento, manejo, uso y eliminación adecuados de CSPS

- Los procedimientos estándar escritos describen los medios para que los pacientes hagan preguntas e informen inquietudes y eventos adversos con CSPS, y para supervisores compuestos para corregir y prevenir problemas futuros.
- Eventos adversos y defectos con CSPS informados a los programas MedWatch de la FDA y MEDMARX de la USP.

8.4 LIBERACIÓN DE MAGISTRALES ESTERILES

La organización debe llevar a cabo las actividades planificadas, en las etapas adecuadas, para comprobar que se cumplen los requisitos de las preparaciones magistrales estériles.

La liberación de las elaboraciones magistrales estériles al cliente no debe realizarse, hasta que se completen satisfactoriamente las actividades planificadas, a menos que sea aprobado de otra forma por una autoridad pertinente y, cuando sea aplicable, por el cliente.

La organización debe garantizar para la liberación de magistrales estériles:

- a) Inspección visual para detectar partículas y colores anormales, y envases y sellos intactos.
- b) Pruebas de esterilidad
- c) Pruebas de endotoxinas bacterianas
- b) Verificación de la identidad y la fuerza de los ingredientes
- e) Etiquetas que contengan nombres correctos y cantidades o concentraciones de ingredientes, volúmenes totales, fechas límite de uso, condiciones de almacenamiento y vía de administración.

La organización debe conservar la información documentada de la liberación de las magistrales estériles. La información documentada debe incluir:

- a) Evidencia de la conformidad con los criterios de aceptación;
- b) Trazabilidad a las personas autorizaron la liberación.

8.7 CONTROL DE LAS SALIDAS NO CONFORMES

La organización debe asegurar que las salidas que no sean conformes con sus requisitos se identifican y se controlan para prevenir su uso o entrega no intencional.

La organización debe establecer e implementar acciones de acuerdo a la naturaleza de la no conformidad y el efecto sobre la conformidad de las elaboraciones magistrales estériles.

La organización debe dar manejo a las salidas no conformes, con alguna o algunas de las siguientes maneras:

- a) Corrección;

- b) Separación, contención, devolución o suspensión de la provisión de productos y servicios;
- c) Informar al cliente;
- d) Obtener autorización para su aceptación bajo concesión.

Cuando las salidas no conformes se corrigen, se debe verificar la conformidad con los requisitos.

La organización debe conservar la información documentada que describa:

- a) La no conformidad;
- b) Las acciones tomadas;
- c) Las concesiones obtenidas;
- d) La identificación de la autoridad que ha decidido la acción con respecto a la no conformidad.

9. EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO

9.1 SEGUIMIENTO, MEDICIÓN, ANÁLISIS Y EVALUACIÓN

9.1.1 GENERALIDADES

La organización debe definir:

- a) A qué es necesario hacer seguimiento y qué es necesario medir;
- b) Los métodos de seguimiento, medición, análisis y evaluación para asegurar resultados válidos;
- c) Cuando se deben llevar a cabo el seguimiento y la medición;
- d) Cuando se deben analizar y evaluar los resultados del seguimiento y la medición.

La organización debe valorar el desempeño y la eficacia del SGC del proceso de elaboraciones magistrales estériles.

La organización debe conservar la información documentada como evidencia de los resultados.

9.1.2 SATISFACCIÓN DEL CLIENTE

La organización debe llevar a cabo el seguimiento de las percepciones de los clientes, respecto al cumplimiento de sus necesidades y expectativas. La organización debe definir los métodos para conocer, realizar seguimiento y revisar esta información.

NOTA: ejemplos: encuestas a clientes, retroalimentación del cliente sobre productos y servicios entregados, reuniones con los clientes, análisis de las cuotas de mercado, felicitaciones, garantías utilizadas e informes de agentes comerciales.

9.1.3 ANÁLISIS Y EVALUACIÓN

La organización debe examinar y valorar los datos y la información originada del seguimiento y la medición.

Los resultados del análisis deben emplearse para evaluar:

- a) La conformidad de las elaboraciones magistrales esteriles
- b) El nivel de satisfacción del cliente;
- c) El desempeño y la eficacia del SGC del proceso de elaboraciones magistrales esteriles;
- d) Si lo planificado se ha implementado de forma eficaz;
- e) La eficacia de las acciones tomadas para abordar los riesgos y oportunidades;
- f) El desempeño de los proveedores externos;
- g) La necesidad de mejoras en el SGC del proceso de elaboraciones magistrales esteriles.

NOTA Los métodos para analizar los datos pueden incluir técnicas estadísticas.

9.2 AUDITORÍA INTERNA

La organización debe realizar auditorías internas a intervalos planificados para brindar la información acerca de si el SGC del proceso de elaboraciones magistrales esteriles

- a) Cumple:
 - 1. Los requisitos propios de la organización para el SGC;
 - 2. Los requisitos de esta Norma Internacional;
- b) Se implementa y mantiene en forma eficaz.

La organización debe:

- a) Planificar, establecer, implementar y mantener un(os) programa(s) de auditoría que incluyan la frecuencia, los métodos, las responsabilidades, los requisitos de planificación y la elaboración de informes, que deben tener en cuenta la importancia de los procesos, los cambios que afecten a la organización y resultados de las auditorías previas;
- b) Para cada auditoría, definir los criterios de la auditoría y el alcance.
- c) Seleccionar los auditores asegurando la objetividad y la imparcialidad del proceso de auditoría;
- d) Asegurar que los resultados de las auditorías son informados;
- e) Llevar a cabo las correcciones, e implementar las acciones correctivas adecuadas sin demora injustificada;
- f) Conservar la información documentada como evidencia de la implementación del programa de auditoría y los resultados de la auditoría.

9.3 REVISIÓN POR LA DIRECCIÓN

9.3.1 GENERALIDADES

La alta dirección debe analizar el SGC del proceso de elaboraciones magistrales estériles de la organización a intervalos planificados, para asegurarse de su conveniencia, adecuación, eficacia y alineación continuas con el direccionamiento estratégico de la organización.

9.3.2 ENTRADAS DE LA REVISIÓN POR LA DIRECCIÓN

La revisión por la dirección debe planificarse y realizarse incluyendo evaluar:

- a) El estado de acciones de revisiones anteriores;
- b) Cambios en el contexto (cuestiones internas y externas) de la organización pertinentes al SGC;
- c) La información sobre el desempeño y la eficacia del sistema, incluyendo las tendencias de:
 - 1. Satisfacción del cliente y la retroalimentación de las partes interesadas pertinentes;
 - 2. El grado en que se han cumplido los objetivos de la calidad;

3. Desempeño de los procesos y conformidad de los productos y servicios;
 4. No conformidades y acciones correctivas;
 5. Resultados de seguimiento y medición;
 6. Resultados de las auditorías;
 7. El desempeño de los proveedores externos;
- d) La adecuación de los recursos;
- e) La eficacia de las acciones tomadas para abordar los riesgos y las oportunidades
- f) Oportunidades de mejora.

9.3.3 SALIDAS DE LA REVISIÓN POR LA DIRECCIÓN

Las salidas de la revisión por la dirección deben establecer las decisiones y acciones relacionadas con:

- a) Las oportunidades de mejora;
- b) Necesidad de cambio en el SGC del proceso de elaboración de magistrales esteriles;
- c) Las necesidades de recursos.

La organización debe conservar información documentada como evidencia de los resultados de las revisiones por la dirección.

10. MEJORA

10.1 GENERALIDADES

La organización debe identificar y elegir las oportunidades de mejora e implementar las acciones para cumplir los requisitos del cliente y aumentar la satisfacción del cliente.

Estas deben enfocarse a:

- a. Mejorar los productos y servicios para cumplir los requisitos, así como responder a las necesidades y expectativas;
- b. Corregir, prevenir o reducir los efectos indeseados;
- c. Mejorar el desempeño y la eficacia del sistema de gestión de la calidad.

NOTA Los ejemplos de mejora pueden incluir corrección, acción correctiva, mejora continua, cambio abrupto, innovación y reorganización.

10.2 NO CONFORMIDAD Y ACCIÓN CORRECTIVA

Cuando se presenta una no conformidad, incluso si es originada por quejas, la organización debe:

a) Responder ante la no conformidad, y cuando se requiera:

- 1) establecer acciones para controlarla y corregirla;
- 2) hacer frente a las consecuencias;

b) Evaluar la necesidad de acciones para eliminar las causas de la no conformidad, con el fin de que no vuelva a ocurrir ni ocurra en otra parte, a través de:

- 1) revisar y analizar la no conformidad;
- 2) identificar las causas de la no conformidad;
- 3) establecer si existen no conformidades similares, o que potencialmente podrían ocurrir;

c) Implementar las acciones requeridas;

d) Verificar la eficacia de las acciones implementadas;

e) Si se requiere, actualizar los riesgos y oportunidades definidos durante la planificación;

f) Si es necesario, hacer cambios al SGC del proceso de elaboraciones magistrales estériles.

Las acciones correctivas deben ser adecuadas a los efectos de las no conformidades encontradas.

La organización debe conservar información documentada como evidencia de:

- a) La naturaleza de las no conformidades y cualquier acción posterior tomada;
- b) Los resultados de cualquier acción correctiva.

10.3 MEJORA CONTINUA

La organización debe mejorar continuamente la idoneidad, adecuación y eficacia del SGC del proceso de elaboraciones magistrales estériles.

La organización debe considerar los resultados del análisis y la evaluación, y las salidas de la revisión por la dirección, para determinar si hay necesidades u oportunidades que deben tratarse como mejora continua.