



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia

Doctorat en Biomedicina i Farmàcia

**Calidad de la preparación de quimioterapia asistida
electrónicamente**

Programa de doctorado: Farmacia asistencial

Memoria que, para optar al grado de Doctora en Farmacia, presenta:

Marta Hernández Griso

Directores:

Dra. Mónica Climente Martí

Dra. M^a Begoña Porta Oltra

Dr. Eduardo Campos Moreno

Valencia, Enero 2020



Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Los que suscriben, **Dña. Mónica Climente Martí**, Doctora en Farmacia, Profesora asociada asistencial del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Universidad de Valencia y Jefa de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia; **Dña. M^a Begoña Porta Oltra**, Doctora en Farmacia y Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia; y **Don Eduardo Campos Moreno**, Doctor en Farmacia y Director Adjunto de Informática Médico Farmacéutica SL.

CERTIFICAN:

Que la memoria de Tesis Doctoral realizada por Dña. **Marta Hernández Griso**, y que lleva por título: “**Calidad de la Preparación de Quimioterapia Asistida Electrónicamente**” ha sido realizada en la Universidad de Valencia, en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología, bajo la dirección compartida de los mismos y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación, juicio y calificación.

Lo que firmamos en Valencia a 10 de Enero de 2020

Mónica Climente Martí

M^a Begoña Porta Oltra

Eduardo Campos Moreno

A mis padres
A mi hermana

Agradecimientos

Este proyecto no hubiera sido posible sin el apoyo y colaboración de muchas personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

Gracias a Mónica, Begoña y Eduardo por su dedicación y esfuerzo en la dirección de esta tesis doctoral. Gracias por vuestros consejos siempre acertados y por vuestro apoyo.

A N. Víctor Jiménez Torres por la formación y valores recibidos que han marcado la forma de ver y ejercer mi profesión.

A todo el equipo del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia y, en especial, al equipo de enfermería, sin el que este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por vuestra participación activa, por vuestra paciencia, por permitir que me acercara a vuestro día a día y aprender de vosotros.

A José Manuel Ventura, Paqui Pérez, Julia Asensio y Julia Martí por su participación en el desarrollo del AMFE y la validación del cuestionario de valoración. A Ana Moya por su colaboración en estos apartados del proyecto pero, sobre todo, por sus consejos prácticos y entusiasmo. A Ana Moratalla y M^a Amparo Martínez por su apoyo durante los primeros años de investigación.

A Informática Médico Farmacéutica SL por la colaboración y rapidez en la respuesta a las consultas realizadas.

Al equipo del Servicio de Farmacia del Consorci Sanitari de Terrassa. A Cristina Roure por darme la flexibilidad horaria necesaria en determinados momentos del proyecto para compaginar la actividad investigadora con la asistencial y a mis compañeros, farmacéuticos y técnicos, que participaron en la prueba piloto del cuestionario de valoración.

A Manuela y Jordi por su cariño y amistad que han hecho más fácil este camino.

A mi familia por su apoyo incondicional. A mis padres por darme la formación necesaria e inculcarme los valores que me han traído hasta aquí; a mi hermana Belén por estar siempre a mi lado.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
2.1. HIPÓTESIS	15
2.2. OBJETIVOS.....	17
CAPÍTULO 3: ANTECEDENTES	19
3.1. EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO	21
3.1.1. Epidemiología del cáncer	21
3.1.2. Abordaje terapéutico del paciente oncohematológico	22
3.2. EL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO	25
3.2.1. Ámbito y dispositivos asistenciales	25
3.2.2. Subprocesos.....	27
3.2.3. Preparación de quimioterapia parenteral	30
3.3. CALIDAD Y SEGURIDAD EN LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA.....	34
3.3.1. Calidad asistencial en la preparación de quimioterapia.....	34
3.3.2. Seguridad en la preparación de quimioterapia.....	35
3.4. TECNOLOGÍAS APLICADAS AL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PARENTERAL.....	64
3.4.1. Tecnologías aplicadas al control de calidad de la preparación	65
3.4.2. Sistemas de automatización para la preparación de quimioterapia parenteral.....	71
3.4.3. Tecnologías aplicadas al proceso de preparación de quimioterapia en el Hospital Universitario Dr. Peset.....	75
3.5. EVALUACIÓN DE LOS SISTEMAS ELECTRÓNICOS DE SOPORTE A LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PARENTERAL.....	87
3.5.1. Aspectos generales de la evaluación económica de las tecnologías sanitarias	88
3.5.2. Evidencia científica actual del valor añadido de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de quimioterapia parenteral	95
CAPÍTULO 4: MATERIAL Y MÉTODOS	103
4.1. ÁMBITO DE ESTUDIO.....	105
4.2. DISEÑO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	107

4.3.	ASPECTOS ÉTICOS.....	109
4.4.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	109
4.4.1.	Criterios de inclusión generales.....	109
4.4.2.	Criterios de exclusión generales.....	110
4.4.3.	Subpoblaciones de estudio	110
4.5.	GRUPOS DE ESTUDIO.....	111
4.5.1.	Grupo Control: preparación estándar	111
4.5.2.	Grupo Experimental: preparación asistida por ePASE®	116
4.6.	IMPLANTACIÓN DE LA TECNOLOGIA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL	118
4.6.1.	Indicadores de evaluación	118
4.7.	FASE I. VALIDACIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL	119
4.7.1.	Validez del control de calidad tecnológico para la interceptación de errores de preparación.....	120
4.7.2.	Modos de Fallo de la preparación de quimioterapia asistida por la tecnología	125
4.8.	FASE II. DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR LA TECNOLOGÍA	130
4.8.1.	Variabilidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral.....	131
4.8.2.	Análisis descriptivo de los errores de preparación de quimioterapia	136
4.8.3.	Análisis y cuantificación del impacto de diversas variables en la aparición de errores durante la preparación de quimioterapia parenteral.....	138
4.8.1.	Cuantificación de la exposición ocupacional a antineoplásicos peligrosos	142
4.9.	FASE III. CUANTIFICACIÓN DEL VALOR AÑADIDO APORTADO POR LA TECNOLOGÍA A LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA	143
4.9.1.	Valoración de la efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar de la preparación de quimioterapia parenteral.....	144
4.9.2.	Valoración de la calidad percibida por el profesional respecto a la preparación de quimioterapia asistida.....	154
4.10.	VARIABLES RECOGIDAS	162
4.11.	FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS	164
4.12.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	165
4.12.1.	Pruebas estadísticas utilizadas para el contraste de hipótesis	165
4.12.2.	Medidas de asociación e impacto	168
4.12.3.	Modelos estadísticos inferenciales: Regresión Logística Binaria.....	170

4.12.4.	Aplicación de pruebas estadísticas en el estudio	172
CAPÍTULO 5: RESULTADOS.....		175
5.1.	ASPECTOS GENERALES	177
5.1.1.	Características de la población de pacientes en tratamiento con quimioterapia parenteral ...	177
5.1.2.	Implantación de la preparación de quimioterapia asistida por la tecnología	179
5.2.	FASE I. VALIDACIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL	186
5.2.1.	Validez del sistema ePASE® para la detección de Errores de Preparación.	186
5.2.2.	Modos de Fallo de la preparación de quimioterapia asistida tecnológicamente	192
5.3.	FASE II. MEDIDA DE LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR LA TECNOLOGÍA.....	204
5.3.1.	Variabilidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral.....	204
5.3.2.	Análisis descriptivo de los errores de preparación interceptados	213
5.3.3.	Análisis y cuantificación del impacto de diversas variables en la aparición de errores de preparación.....	231
5.3.4.	Cuantificación de la exposición ocupacional a antineoplásicos peligrosos	240
5.4.	FASE III. CUANTIFICACIÓN DEL VALOR AÑADIDO APORTADO POR LA TECNOLOGÍA A LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA	242
5.4.1.	Valoración de la efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar de la preparación de quimioterapia	242
5.4.2.	Valoración de la calidad percibida por el profesional respecto a la preparación de quimioterapia asistida.....	260
CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN		269
6.1.	ASPECTOS GENERALES	272
6.1.1.	Selección del sistema electrónico de soporte a la preparación	272
6.1.2.	Implantación de la preparación de quimioterapia asistida por la tecnología	277
6.2.	VALIDACIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL	280
6.2.1.	Validez del control tecnológico del Sistema ePASE® para la interceptación de Errores de Preparación.....	280
6.2.2.	Modos de Fallo de la preparación de quimioterapia asistida tecnológicamente.....	287
6.3.	CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR LA TECNOLOGÍA	297
6.3.1.	Impacto en la seguridad del paciente.....	297

6.3.2.	Impacto en la seguridad del trabajador.....	329
6.4.	VALOR AÑADIDO APORTADO POR LA TECNOLOGÍA A LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA	332
6.4.1.	Efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar	332
6.4.2.	Calidad percibida por el profesional.....	345
	CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES.....	349
	BIBLIOGRAFÍA	355
	ANEXOS	380

ABREVIATURAS

AAR	Aumento Absoluto del Riesgo
AMFE	Análisis de Modos de Fallo y Efectos
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASHP	<i>American Society of Health-System Pharmacists</i> o Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital
AUC	<i>Area Under the Curve</i> o Área Bajo la Curva
CB	Código de Barras
CC	Control de Calidad Cualitativo
CEI	Ratio Coste Efectividad Incremental
CQ	Control de Calidad Cuantitativo
CSB-II	Cabina de Seguridad Biológica clase II
CSTD	<i>Closed-system drug-transfer device</i> o Sistema cerrado de transferencia de medicamentos
D	Capacidad de detección de un modo de fallo
DM	Código <i>Data Matrix</i> o matriz de datos
E	Especificidad de una prueba diagnóstica
EFT	Esquema Farmacoterapéutico
EGP	Error Gravimétrico Porcentual
EM	Error de Medicación
EP	Error de Preparación
ePASE®	Sistema de “Preparación Asistida, Segura y Eficiente” de Farmis-Oncofarm®
EPI	Equipo de Protección Individual
F	Frecuencia de un modo de fallo
FN	Falso Negativo de una prueba diagnóstica
FP	Falso Positivo de una prueba diagnóstica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> o Agencia del gobierno de los Estados Unidos para la Administración de Alimentos y Medicamentos
g	Gramos
G	Gravedad asociada a las consecuencias de un modo de fallo
G 5%	Suero glucosado al 5%
GC	Grupo Control
GE	Grupo Experimental
GEDEFO	Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica
GRD	Grupo Relacionado con el Diagnóstico
GS	Suero glucosalino (glucosa 5% + NaCl 0,33%)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> o Cromatografía Líquida de Alta Resolución
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i> o Comité Internacional de Harmonización
IC_{95%}	Intervalo de Confianza del 95%
ISMP	<i>Institute for Safe Medication Practices</i> o Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> u Organización Internacional para la Estandarización
ISOPP	<i>International Society of Oncology Pharmacy Practitioners</i> o Sociedad Internacional de Farmacia Oncológica
IV	Vía de administración intravenosa
JCI	<i>Joint Commission International</i> o Asociación Internacional para la Calidad
LT	Límite de Tolerancia del control gravimétrico
mg	Miligramos
mL	Mililitros
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> o Red Nacional Integral del Cáncer
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i> o Instituto Nacional para la Salud y Seguridad Ocupacional
NND	Número Necesario para Dañar
OMS	Organización Mundial de la Salud

OR	<i>Odds Ratio</i>
p	Grado de significación probabilística
PFT	Proceso Farmacoterapéutico
PNT	Procedimiento Normalizado de Trabajo
POH	Paciente OncoHematológico
P₂₅	Percentil 25
P₇₅	Percentil 75
QT	Quimioterapia
RFID	<i>RadioFrequency Identification</i> o tecnología de identificación mediante radiofrecuencia
RR	Riesgo Relativo
S	Sensibilidad de una prueba diagnóstica
SC	Superficie Corporal o vía de administración Subcutánea
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SF	Servicio de Farmacia
SF 0,9%	Suero Fisiológico (solución de cloruro de sodio al 0,9%)
SGC	Sistema de Gestión de la Calidad
SNS	Sistema Nacional de Salud
UOF	Unidad de Oncología Farmacéutica
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> o Farmacopea de los Estados Unidos.
V	Volumen
<i>vs</i>	<i>versus</i>
VN	Verdadero Negativo de una prueba diagnóstica
VP	Verdadero Positivo o Valor Predictivo de una prueba diagnóstica
VPG	Valor Predictivo Global de una prueba diagnóstica
VPN	Valor Predictivo Negativo de una prueba diagnóstica
VPP	Valor Predictivo Positivo de una prueba diagnóstica
X²	Prueba estadística de Chi-Cuadrado
5-FU	5-Fluorouracilo

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. El número de pacientes diagnosticados en 2018 fue de 18,1 millones y se estima que en el 2040 existan 29,5 millones de afectados en todo el mundo. Según los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), 9,6 millones de las muertes ocurridas en el año 2018 estuvieron relacionadas con tumores (1,2).

No obstante, la mortalidad del cáncer ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos y, en varones, la disminución de la prevalencia del tabaquismo (2).

Para la atención sanitaria al paciente oncohematológico (POH), el Sistema Nacional de Salud dispone de una amplia cartera de servicios, accesible a toda la población (por ser de cobertura universal) que incluye la totalidad de tecnologías y procedimientos sanitarios con los que el conocimiento científico se enfrenta a la enfermedad y a sus consecuencias en la salud (3).

En el caso concreto del paciente con neoplasia maligna, la aplicación de estas tecnologías y procedimientos sanitarios se realiza siguiendo un enfoque terapéutico global, integral y pluridisciplinar, que requiere de la actuación coordinada de múltiples especialistas (4), con el objetivo primario de curar al paciente a través de la erradicación del tumor y, en caso de no ser factible, de aumentar su supervivencia y/o paliar los síntomas, manteniendo su estado funcional y calidad de vida.

El abordaje terapéutico del paciente con cáncer se fundamenta en la aplicación de tratamientos dirigidos contra el crecimiento celular anómalo; e implica la selección de una o varias modalidades terapéuticas como son la cirugía y la radioterapia, de acción local, o el tratamiento farmacológico antineoplásico, que puede tener acción local o sistémica.

Este último, conocido como quimioterapia (QT), consiste en la administración por cualquier vía, de fármacos que actúan contra el crecimiento incontrolado de las células tumorales, administrados en combinación según un esquema antineoplásico (estrategia conocida como poli-QT), con la finalidad de aumentar el grado de destrucción de

células malignas, tener mayor cobertura y minimizar resistencias. Tipos de QT son la quimioterapia clásica, la hormonoterapia y la inmunoterapia. El abordaje terapéutico del POH incluye, además, tratamientos de soporte, sintomáticos y paliativos, que contribuyen de forma relevante a mejorar la supervivencia, la calidad de vida y/o mejorar la seguridad del POH (5).

Dentro del marco asistencial al POH, el Servicio de Farmacia es el responsable de ofrecer al paciente un tratamiento (antineoplásico y de soporte) seguro, eficiente y de calidad, a través del ejercicio de la prestación farmacéutica, que engloba tanto el tratamiento farmacológico en sí, como a la secuencia de actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y coste-efectiva de los medicamentos (6) y que constituyen el denominado proceso farmacoterapéutico (PFT). Éste, es un proceso complejo que engloba los subprocesos de prescripción, validación, preparación, dispensación, administración de medicamentos y seguimiento y evaluación de resultados en el paciente (7,8) y que requiere de la acción coordinada de múltiples profesionales.

El objetivo es ofrecer al POH la máxima calidad asistencial posible, entendida ésta como la medida en que los servicios de salud mejoran la probabilidad de que los resultados en salud en los pacientes sean favorables y consistentes con el conocimiento profesional (9).

Una dimensión clave de la calidad asistencial es la seguridad del paciente, concepto que incluye las actuaciones orientadas a eliminar, reducir y mitigar los resultados adversos evitables, generados como consecuencia del proceso de atención a la salud, además de promocionar aquellas prácticas que han resultado más seguras, y propiciar un cambio hacia una cultura no punitiva (10,11).

Entre estos eventos adversos, se encuentran los Errores de Medicación (EM), definidos como: *Cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a un uso inapropiado de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente* (12).

Los EM asociados a la QT, se caracterizan por ser de gravedad potencialmente alta debido a que los fármacos antineoplásicos presentan una elevada toxicidad y estrecho margen terapéutico y a la frecuente fragilidad de los pacientes con cáncer. Se suma a estos factores el potencial dañino de la vía de administración más frecuente en QT, la vía intravenosa, caracterizada por su invasividad y rápido inicio de acción (13,14).

En este sentido, los fármacos antineoplásicos son considerados “medicamentos de alto riesgo” por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (15) ya que su uso en condiciones inapropiadas está asociado a una elevada morbilidad en el paciente. La sobredosificación puede tener consecuencias graves, ya que la dosis terapéutica viene determinada, frecuentemente, por el límite de toxicidad aceptable para el paciente. En caso de infradosificación, ésta podría resultar en una respuesta terapéutica subóptima y, ante la falta de respuesta, el oncólogo o hematólogo podrían elegir interrumpir el tratamiento o iniciar una nueva línea terapéutica con mayor toxicidad o menor coste-efectividad (4,16).

Además, los EM relacionados con fármacos antineoplásicos tienen consecuencias no sólo para el paciente, sino también para el sistema sanitario. Un ejemplo, es el impacto económico asociado al tratamiento de la morbilidad provocada en el paciente, que cubre un amplio espectro de costes directos que abarca desde los 1500 €/paciente-episodio, en caso de toxicidad hematológica moderada a los 22000 €/paciente-episodio en caso de neutropenia febril que requiera hospitalización (17,18). *Ranchon y cols.* (19) estimaron que el coste de los 449 EM identificados en su estudio hubieran supuesto 216 días adicionales de estancia hospitalaria y un coste anual de 92907 €, de no haber sido interceptados en el 97% de los casos.

La prevalencia global de EM en el proceso asistencial al POH se sitúa en 1-4 EM por cada 1000 tratamientos (en cualquiera de las etapas del PFT) y afecta al 1-3% de estos pacientes (adultos y pediátricos) según la revisión realizada por *Weingart y cols.* (20) en el año 2018 a partir de los estudios publicados entre los años 1980-2017.

En relación al proceso de preparación de QT, los EM que se producen en esta etapa constituyen entre el 6-20% de los EM detectados a lo largo del PFT en el POH (19,21,22).

La prevalencia de los errores de preparación (EP) varía en función del método de detección, del procedimiento de trabajo y grado de experiencia del trabajador, así como de las prácticas de seguridad implementadas en la organización. Así, esta prevalencia varía entre el 0,02-0,6% cuando se utilizan métodos de detección no tecnológicos (visuales y semicuantitativos) (19,22–25) y llega hasta el 7,0% cuando se introducen métodos cuantitativos (26). De estos errores, entre el 0,4 -20,0% alcanzan al paciente (19,22,27).

En cuanto a las consecuencias, el análisis retrospectivo de los errores notificados en diferentes sistemas de registro internacionales indica que entre el 70-80% de los EP no hubiera incurrido en daño en el paciente de haberlo alcanzado (27,28). No obstante, en torno al 2,6% hubiera dado lugar a eventos graves y el 0,1% hubieran tenido efectos catastróficos (27).

En función de su naturaleza, los EP pueden clasificarse en cualitativos, si implican un error en la selección de la especialidad farmacéutica de los componentes (fármaco y vehículo) o cuantitativos, si implican un error en la dosis de fármaco y/o volumen de vehículo en la preparación. En su origen se encuentran múltiples factores relacionados con los procesos, productos y personas, como la variabilidad interpersonal en la ejecución de los procedimientos, la inexactitud de las jeringas utilizadas, la propia desviación de dosis en los productos comerciales, así como la presión asistencial o el cansancio (16).

La prevalencia de EP y la morbilidad asociada en el POH justifica el esfuerzo de las instituciones y profesionales en mejorar la seguridad a lo largo del PFT, incluido el proceso de preparación de QT, implementando las medidas adecuadas para prevenir o minimizar la ocurrencia de EM.

En el ámbito específico del POH, diversos organismos internacionales han publicado recomendaciones para reducir la incidencia de EM y eventos adversos en el POH. Entre ellos se encuentran el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) (29,30), el *National Institute of Health* (NIH) (31), la *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP) (32), la *International Society of Oncology Pharmacists Practitioners* (ISOPP) (33) y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) junto

con la *Oncology Nursing Society* (ONS) (34). A nivel nacional, el Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO) puso en marcha, en el año 2016 el Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico (16,35). En el año 2018, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), en colaboración con las Sociedades Españolas de Enfermería Oncológica (SEEO) y Oncología Médica (SEOM), publicaron las Recomendaciones para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer (36) con el objetivo de minimizar los EM y mejorar la seguridad de los POH.

Las estrategias para la prevención de EM en el POH se basan en tres ejes principales: el establecimiento de sistemas de gestión de la calidad, la implantación de prácticas de seguridad (entre las que se encuentra la implantación de tecnologías en el PFT) y el empoderamiento del paciente (32). Todas ellas, enfocadas a disminuir su incidencia, aumentar la capacidad de detección o reducir el daño potencial en el POH una vez ocurrido el EM.

En relación a la implantación de tecnologías aplicables al PFT del POH, podemos destacar las destinadas al control de calidad durante la preparación de QT. Así, para el control cualitativo se dispone de la verificación de las presentaciones mediante lectura de código de barras (CB) o *Data Matrix* (DM) (37), etiquetas de radiofrecuencia (RFID) (38) y sistemas de reconocimiento por voz (39,40). Para el control cuantitativo, una de las tecnologías más extendida en la práctica asistencial es la gravimetría (26,41–45) y, para el control cuali-semicuantitativo, la televalidación de imágenes o vídeos tomados durante el proceso (46,47).

Así mismo, en la última década, hemos asistido al desarrollo de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación manual (conocidos en la literatura anglosajona como los *IV room workflow systems* o *IV Workflow Management Systems*). Estos sistemas tecnológicos, aplicados al proceso de preparación de QT parenteral, están diseñados para dar soporte y guiar al trabajador, manteniendo las directrices establecidas en las Buenas Prácticas de Fabricación, facilitando la integración de controles de calidad tecnológicos durante el proceso y generando trazabilidad de todos los pasos (48,49). Un ejemplo de esta tecnología es el Sistema ePASE[®], objeto de este trabajo de investigación, que integra como controles tecnológicos la verificación

mediante CB/DM de las especialidades farmacéuticas utilizadas y el control gravimétrico (50).

La preparación de QT parenteral asistida tecnológicamente ofrece beneficios potenciales que tienen como resultado la mejora de la calidad asistencial. En comparación con la preparación no asistida, permite estandarizar el proceso, optimizar y aumentar la eficiencia operativa y asegurar la trazabilidad completa del proceso (en cuanto a usuarios, acciones, tiempos y resultados del control de calidad) (48). Todo ello contribuye a mejorar la seguridad del paciente, al disminuir la variabilidad del proceso de preparación y reducir el riesgo de error, y también a mejorar la seguridad del trabajador, al permitir cuantificar las horas de exposición a fármacos antineoplásicos.

En contraste con los beneficios potenciales expuestos, cabe destacar que la adquisición e implantación de estos sistemas de soporte representan una importante inversión económica, de tiempo y recursos humanos para las instituciones. En este sentido, al coste de adquisición se le suman los requerimientos para el desarrollo del proyecto de implantación, la integración e interoperabilidad con los sistemas de información y tecnologías preexistentes en la institución, y la inversión de tiempo en formación al personal para su adaptación al nuevo flujo de trabajo establecido (48).

En un escenario donde los recursos económicos son limitados, la decisión de los gestores sobre la adquisición de esta tecnología sanitaria, debe fundamentarse en criterios de calidad asistencial, como la efectividad, seguridad clínica y técnica, eficiencia y satisfacción de los usuarios con respecto a otras opciones disponibles.

No obstante, dado su reciente desarrollo, la evidencia científica que soporta el beneficio potencial de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT en la calidad asistencial es aún limitada.

Esta evidencia, además, es aportada habitualmente por los usuarios una vez se ha incorporado la tecnología en el ámbito asistencial. En este escenario, la mayoría de los estudios que analizan el valor añadido de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT parenteral lo hacen desde una perspectiva parcial, generalmente desde la perspectiva de la seguridad del paciente, por lo que actualmente no disponemos

de evaluaciones globales que analicen su impacto en las diferentes dimensiones de la calidad asistencial (efectividad, seguridad, eficiencia y satisfacción del usuario).

En relación al beneficio potencial en la seguridad del paciente, diversos estudios han demostrado la efectividad de los controles de calidad tecnológicos en la interceptación de EP de QT parenteral, tanto de errores cualitativos mediante verificación de los CB/DM de las especialidades farmacéuticas utilizados en la preparación (51), como de errores cuantitativos en la dosis de fármaco y volumen de vehículo preparados mediante control gravimétrico (39,42).

No obstante, apenas hay resultados publicados de la efectividad comparada del control de calidad tecnológico integrado en un sistema electrónico de soporte a la preparación, respecto al control de calidad estándar (no tecnológico) del proceso de preparación no asistido (basado en métodos visuales y semicuantitativos). Hasta la fecha, en el ámbito de la QT parenteral, disponemos de un estudio observacional retrospectivo (26) que demuestra la mayor efectividad del control de calidad tecnológico en la interceptación de EP respecto al control de calidad no tecnológico. Según nuestro conocimiento, todavía no ha sido publicado ningún estudio de mayor calidad metodológica (por ejemplo experimental aleatorizado) que analice el beneficio incremental del control de calidad tecnológico integrado en sistemas electrónicos de soporte en términos de seguridad del POH.

Por otro lado, la preparación de QT parenteral asistida por la tecnología permite reducir la variabilidad del proceso, y con ello contribuye a la mejora de la seguridad del paciente, gracias a la estandarización de la preparación y a la cuantificación de esta variabilidad. La preparación de QT parenteral es un proceso fundamentalmente manual, llevado a cabo mediante el método volumétrico (52,53) y sujeto a múltiples fuentes de variabilidad (45,54–58) que determinan un error de dosificación, que podrá ser, o no, relevante desde el punto de vista clínico (e invalidar la dispensación de la preparación), tal y como ya han mostrados diversos autores (42,43).

La medida de esta variabilidad es una herramienta básica para determinar si el proceso de preparación de QT se encuentra bajo control o, por el contrario, si existen fuentes de error sistemático que deben ser analizadas y corregidas para que la

variabilidad sea aceptable. La explotación estadística de los resultados del control de calidad tecnológico, gracias a su integración con un *software* de soporte, permite el análisis de la información registrada de los EP interceptados, en cuanto a prevalencia, tipología y magnitud, así como la identificación de factores de riesgo asociados a su aparición, para establecer las acciones correctivas que se consideren oportunas y así mejorar la seguridad del POH.

Por otro lado, aunque la tecnología ha sido creada con el objetivo de mejorar la seguridad del paciente, su utilización no está exenta de riesgos. Los nuevos modos de fallo derivados de la integración de la tecnología en el proceso de preparación de QT parenteral y un uso inadecuado de la misma, son fuentes potenciales de error. Diversos estudios han puesto de manifiesto la aparición de nuevos riesgos en la preparación de QT parenteral asistida. Así, la verificación de los medicamentos mediante lectura de CB/DM implica la necesidad de reetiquetado de los medicamentos con códigos que almacenen la información necesaria y, en este proceso de reetiquetado, pueden generarse nuevos errores. En la televalidación, las imágenes de baja calidad pueden impedir la correcta validación del proceso por parte del farmacéutico. En el caso de la gravimetría, una técnica incorrecta de pesada o un error en los valores informados de parámetros básicos como la densidad o la concentración pueden dar lugar a resultados incorrectos (51,59,60).

El conocimiento de estos riesgos obliga a elaborar un plan de gestión proactiva de los mismos, para el cual se cuenta con herramientas como el Análisis Modal de Fallos y Efectos cuyos resultados podrían ser de utilidad en el diseño de los programas de implantación de la tecnología. Esta metodología, aplicada al proceso de preparación de QT parenteral, permite identificar aquellos modos en los que falla el proceso y ponderarlos en base al riesgo asociado para después priorizar acciones de mejora (61). Sin embargo, actualmente no existe publicado un AMFE que evalúe específicamente el riesgo asociado a los nuevos modos de fallo introducidos por los sistemas electrónicos de soporte en la preparación de QT parenteral.

En cuanto a la eficiencia, esto es, a la relación entre el coste y las consecuencias de la preparación de QT parenteral asistida, en comparación con el proceso no asistido, la evidencia también es insuficiente. A pesar de ser una variable básica en la toma de

decisiones, actualmente no se dispone de estudios farmacoeconómicos que la evalúen adecuadamente. Existen publicadas valoraciones parciales del impacto en los recursos disponibles, en las que se muestra un descenso en los tiempos de preparación y validación farmacéutica (26,44) o una estimación de los costes sanitarios directos e indirectos ahorrados debido a la interceptación de EP (26). No obstante, no disponemos de evaluaciones económicas completas que pueda responder a aspectos de especial relevancia, como son el coste adicional por preparación, o por interceptar un EP más.

Finalmente, existe una escasez de datos publicados en relación a la valoración de estos sistemas tecnológicos por parte de los profesionales implicados en su utilización, como elemento clave de la calidad asistencial. Los estudios publicados hasta el momento, abordan las percepciones subjetivas del usuario en cuanto a satisfacción global y mejora en la seguridad del paciente, impacto en la velocidad de preparación y la percepción de mayor seguridad durante la preparación (44,51). Sin embargo, no se dispone de información acerca de otros aspectos relevantes, como la valoración de la usabilidad de la tecnología, o de su impacto en la eficiencia y calidad global de la preparación de QT, o de aspectos humanísticos negativos relacionados con la interacción usuario – tecnología, como la ansiedad asociada a los fallos del sistema o a la fatiga electrónica. El conocimiento de la percepción del usuario sobre todos estos aspectos permite determinar el valor añadido para el profesional (51) e identificar debilidades del sistema apreciadas por el usuario, que deben ser abordadas por la propia organización, así como por el proveedor de la tecnología en futuras actualizaciones. Y todo ello aporta una información valiosa como apoyo a la toma de decisión de adquisición.

En definitiva, la falta de evidencia científica sobre el valor añadido de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT, unido a la necesidad de evaluar esta nueva tecnología frente al estándar de práctica en nuestro ámbito asistencial nos ha llevado a realizar este estudio. Con él se pretende aumentar el grado de conocimiento en aquellos aspectos relevantes para la toma de decisiones, como son su impacto en las distintas dimensiones de la calidad asistencial: efectividad en términos de mejora de la seguridad del POH, eficiencia y satisfacción de los profesionales en el ámbito asistencial.

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La integración de un sistema tecnológico de soporte a la preparación de quimioterapia parenteral, que guíe el proceso e integre un control de calidad cualitativo (verificación de especialidades farmacéuticas utilizadas mediante lectura del código DM) y cuantitativo (gravimetría):

1. Permitirá mejorar la calidad asistencial y la seguridad del paciente oncohematológico mediante:
 - La estandarización de procesos.
 - La cuantificación de la variabilidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral en la dosificación del fármaco.
 - La interceptación de errores de preparación a tiempo real.
 - El análisis de la prevalencia, tipología y factores de riesgo asociados a los errores de preparación interceptados, lo que permitirá identificar mejoras encaminadas a reducir su prevalencia.
2. Permitirá mejorar la seguridad del preparador al cuantificar el tiempo de exposición a los fármacos peligrosos.
3. Resultará más eficiente con respecto a la preparación de quimioterapia parenteral estándar (no asistida).
4. Será bien aceptada por los profesionales implicados en el proceso de preparación (farmacéuticos y personal de enfermería).

2.2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Cuantificar el impacto en la calidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral, en términos de efectividad-seguridad del paciente, de la integración de un control de calidad tecnológico cuali-cuantitativo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Implantar y optimizar un control de calidad tecnológico, asistido electrónicamente, en el proceso de preparación de quimioterapia parenteral y fármacos de soporte.
- Determinar la validez del control de calidad tecnológico para la interceptación de errores de preparación de quimioterapia parenteral en el entorno asistencial.
- Identificar los nuevos modos de fallo y riesgos asociados a la preparación asistida con el fin de optimizar el proceso de preparación de quimioterapia parenteral con control de calidad tecnológico.
- Cuantificar la variabilidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral en la dosificación del fármaco.
- Conocer la prevalencia, tipología y factores de riesgo asociados a los errores de preparación de quimioterapia parenteral interceptados.
- Cuantificar la exposición ocupacional a fármacos peligrosos durante la preparación de quimioterapia parenteral.
- Cuantificar la eficiencia del proceso de preparación de quimioterapia parenteral asistido electrónicamente en comparación con el estándar de práctica.
- Conocer la satisfacción percibida por el usuario en relación al proceso de preparación de quimioterapia parenteral asistido electrónicamente.

CAPÍTULO 3: ANTECEDENTES

3.1. EL PACIENTE ONCOHEMATOLOGICO

3.1.1. Epidemiología del cáncer

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. De acuerdo con los últimos datos disponibles estimados dentro del proyecto GLOBOCAN (1) desarrollado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer el número de pacientes, a nivel mundial, diagnosticados de cáncer en 2018 fue de 18,1 millones, y se prevé que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas, alcanzando los 29,5 millones en el año 2040 (2). Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el año 2018 fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago.

Según los datos proporcionados por la OMS, en el año 2018 ocurrieron 9,6 millones de muertes relacionadas con tumores, siendo los responsables del mayor número de fallecimientos el cáncer de pulmón (18,4% del total de muertes por cáncer), el cáncer colorrectal (9,2%), el cáncer de estómago (8,2%) y el cáncer de hígado (8,2%).

El cáncer es, también en España, una de las principales causas de morbi-mortalidad. Según las estimaciones de la Red Española de Registros del Cáncer REDECAN (62), el número de pacientes diagnosticados de tumor en el año 2019 alcanzará los 277234: 148827 varones y 98944 mujeres. Los cánceres más frecuentes diagnosticados en nuestro país son los de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria en varones, y los de mama y colon y recto en mujeres.

De acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística, los tumores fueron la segunda causa de muerte en España en 2017 (26,7% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,8%). Los tumores fueron la primera causa de muerte entre los varones (300,1 fallecidos por cada 100000 hombres), principalmente por cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal; y la segunda en mujeres (con 188,8 por cada 100000 mujeres), siendo el cáncer de mama y pulmón los responsables del mayor número de muertes.

3.1.2. Abordaje terapéutico del paciente oncohematológico

La mortalidad del cáncer ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas, debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos y, en varones, la disminución de la prevalencia del tabaquismo.

Para la atención sanitaria al **Paciente Oncohematológico (POH)**, que ha desarrollado un tumor sólido y/o hematológico, el Sistema Nacional de Salud dispone de una amplia cartera de servicios, accesible a toda la población (o de cobertura universal) que incluye la totalidad de tecnologías y procedimientos sanitarios con los que el conocimiento científico se enfrenta a la enfermedad y a sus consecuencias en la salud, tal y como se estipula en la Ley Orgánica 14/1986 General de Sanidad (3).

En el caso concreto del paciente con neoplasia maligna o tumor, la aplicación de estas tecnologías y procedimientos sanitarios se realiza siguiendo un enfoque terapéutico global, integral y multidisciplinar que requiere de la actuación coordinada de múltiples especialistas, con el objetivo común de prestar una atención al paciente de la mayor calidad posible (4).

El abordaje terapéutico del POH se fundamenta en la aplicación de tratamientos dirigidos contra el crecimiento celular anómalo y desordenado propio de las neoplasias. Su objetivo primario es la curación a través de la erradicación del tumor y cuando no es factible, aumentar la supervivencia y/o paliar los síntomas, manteniendo el estado funcional del paciente y su calidad de vida.

Este enfoque terapéutico implica la selección de una o varias modalidades terapéuticas, bien locales, como son la cirugía y la radioterapia, o bien de acción local o sistémica, como el tratamiento farmacológico antineoplásico.

El tratamiento farmacológico antineoplásico, conocido como **quimioterapia (QT)**, consiste en la administración de fármacos que actúan impidiendo la reproducción celular, inhibiendo el crecimiento, dañando el material genético o interfiriendo con las funciones biológicas vitales para el crecimiento y desarrollo celular, por lo que reciben el nombre de **antineoplásicos**. Incluye la quimioterapia clásica, hormonoterapia y la

inmunoterapia, también llamada terapia biológica, y se administra por diferentes vías (intravenosa y oral principalmente, pero también intraperitoneal, intratecal, intravesical o subcutánea entre otras).

Una de las estrategias de la farmacoterapia más frecuente en Oncohematología es la poliquimioterapia, es decir, la combinación de fármacos administrados según un esquema farmacoterapéutico (EFT) oncológico o antineoplásico, con la finalidad de aumentar el grado de destrucción de células tumorales, tener mayor cobertura y minimizar resistencias (5). Cada esquema se caracteriza por una combinación de fármacos, en la que se incluye la dosis y su criterio de cálculo (generalmente en mg/m² o kg), las recomendaciones de dilución, vía y tiempo de administración, el orden de administración de las preparaciones, los días del ciclo en que se administra, así como la duración y el período en el que se repite el ciclo de tratamiento completo y el número máximo de ciclos a administrar.

El tratamiento farmacológico del POH incluye además, tratamientos de soporte, sintomáticos y paliativos, que constituyen en su conjunto los denominados “cuidados continuos”, los cuales contribuyen de forma relevante a mejorar la supervivencia, la calidad de vida y la seguridad del POH (5,33).

El tratamiento de soporte es aquel que forma parte del esquema antineoplásico y es prescrito con el objetivo de prevenir o reducir efectos secundarios frecuentes asociados al fármaco antineoplásico. Su utilización presenta un impacto clínico relevante, ya que evita reducciones de dosis, retrasos, modificaciones y cancelaciones en la administración de ciclos de QT, reduce los episodios de hospitalización y el uso de terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro, lo que se traduce en una importante disminución de la morbilidad y mortalidad del POH.

Como ejemplos de terapia soporte podemos destacar medidas para prevenir toxicidad general, como (35):

- La hidratación (o fluidoterapia), la diuresis forzada y la alcalinización de la orina para ayudar con la excreción de fármacos potencialmente nefrotóxicos o urotóxicos y prevenir su toxicidad.
- La profilaxis y tratamiento antiemético con corticoides a dosis bajas en monoterapia o en combinación con antagonistas de 5-HT₃ (ondansetrón, granisetrón, dolasetrón, palosetrón) y en los casos más graves la asociación de antagonistas del receptor NK-1 (aprepitant, fosaprepitant y netupitant) (63–67).
- El tratamiento laxante para prevenir o tratar el estreñimiento en pacientes que inician un tratamiento con opioides, alcaloides de la vinca u otros fármacos asociados a este acontecimiento adverso.
- El tratamiento antidiarreico para la diarrea ocasionada por los agentes antineoplásicos en función de su etiología (aparición precoz o tardía) (68).
- La prevención y tratamiento de la toxicidad hematológica (principalmente anemia y neutropenia) con factores de crecimiento granulocítico (filgrastim y pegfilgrastim) o la administración de eritropoyetinas y derivados, así como el hierro intravenoso (69–75).
- La premedicación para prevención de reacciones de hipersensibilidad, principalmente en algunos grupos farmacológicos de mayor riesgo (derivados del platino, los taxanos, las asparraginasas, los anticuerpos monoclonales y las epipodofilotoxinas) (76).

De forma complementaria a las medidas generales, también existen medidas para prevenir toxicidad específica, como la prevención de toxicidad por dosis altas de metotrexato (mediante la alcalinización de la orina y la administración de levofolinato), de cistitis hemorrágicas asociadas a altas dosis de ciclofosfamida (mediante la hidratación y administración de MESNA), de enfermedad tromboembólica asociada a lenalidomida (mediante tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular) o el tratamiento del dolor óseo oncológico con denosumab.

3.2. EL PROCESO FARMACOTERAPÉUTICO EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Dentro del marco asistencial al POH, el Servicio de Farmacia (SF) es el responsable de disponer para el paciente un tratamiento (antineoplásico y de soporte) **seguro, eficiente y de calidad**, a través del ejercicio de la prestación farmacéutica.

La prestación farmacéutica se define como el proceso asistencial que engloba tanto el tratamiento farmacológico en sí, como a la secuencia de actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y **coste-efectiva** de los medicamentos (*de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y la comunidad*), tal y como se especifica en la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad (77) y la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (6).

Esta secuencia de actividades básicas, se engloba dentro del sistema de uso de los medicamentos, y constituyen el **Proceso Farmacoterapéutico (PFT)**, que se inicia con la indicación de un tratamiento y concluye con la evaluación de los resultados obtenidos en el paciente tras la administración del mismo. Su objetivo es la obtención de resultados terapéuticos definidos que mejoren la calidad de vida de los pacientes y a la vez, minimicen los riesgos derivados del uso –o la falta de uso - de los medicamentos.

3.2.1. Ámbito y dispositivos asistenciales

Debido al riesgo asociado a los fármacos antineoplásicos y a la complejidad del propio PFT, es necesario establecer una vigilancia farmacoterapéutica estrecha en el POH. Muchos de los tratamientos antineoplásicos requerirían hospitalización, no obstante, en la actualidad se tiende a administrarlos de forma ambulatoria tanto por la necesidad de racionalizar los recursos sanitarios como de mejorar la autonomía de los pacientes (78).

Entre los dispositivos asistenciales que atienden al el POH, se encuentran:

- El Hospital de Día, definido como la unidad funcional en la que *se presta asistencia al paciente en el hospital durante unas horas, ya sea para diagnósticos, investigaciones clínicas y/o exploraciones múltiples, así como para tratamientos que no pueden hacerse en la consulta externa, pero que no justifican la estancia completa en hospital* (79). Todo ello bajo la supervisión o indicación de un médico especialista.
- La Unidad de Oncología Farmacéutica (UOF), que es la unidad organizativa integrada en la Unidad de Terapia Parenteral del SF, que ofrece los servicios de validación farmacéutica de la prescripción, preparación y dispensación de tratamientos oncológicos (QT parenteral y oral) y tratamientos de soporte, para una farmacoterapia racional, segura y eficiente del POH (80) .
- La Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, que es la unidad funcional del SF que ofrece el servicio de dispensación y monitorización farmacoterapéutica de medicamentos que por sus características requieren de un seguimiento especial, por lo que sólo son dispensados en el SF hospitalario, entre los que se encuentran la QT oral o algunos tratamientos de soporte. La unidad tiene como objetivo establecer un adecuado seguimiento en cada caso y desarrollar técnicas de educación sanitaria e información al paciente sobre los tratamientos dispensados (81).

Así, la QT parenteral es de uso hospitalario, por lo que se prescribe por un oncólogo/hematólogo, se valida por un farmacéutico del SF para su preparación y dispensación en la UOF, y es administrada en el Hospital de Día o en Unidades de Hospitalización cuando el paciente está ingresado.

Sin embargo, la QT oral es de diagnóstico hospitalario, se prescribe por un oncólogo/hematólogo, es validada por un farmacéutico del SF para su dispensación en las Unidades de Atención Farmacéutica al Paciente Externo y autoadministrada por el propio paciente en el domicilio.

3.2.2. Subprocesos

El PFT del POH empieza con la prescripción médica y continúa con la validación, preparación, dispensación, administración del tratamiento (antineoplásico y de soporte) y el seguimiento y evaluación de resultados en el paciente con diagnóstico tumoral (figura 3.1).



Figura 3.1. Proceso Farmacoterapéutico del Paciente Oncohematológico en el Hospital Universitario Dr. Peset.

Aunque las características de cada proceso son básicamente las mismas que para otro tipo de terapia, el PFT del POH presenta una serie de particularidades que se describen a continuación.

- **Prescripción médica.** Consiste en la indicación, por parte del especialista correspondiente (oncólogo o hematólogo) del tratamiento antineoplásico más adecuado. La selección del esquema se decide en base a protocolos establecidos, consensuados y validados por el equipo interdisciplinar, de acuerdo con la indicación de los fármacos que lo componen, e incluye además la indicación de los tratamientos de soporte que se consideren necesarios.

La selección del esquema se realiza teniendo en cuenta una serie de factores relacionados con las características del paciente, del tumor, la eficacia/efectividad, tolerancia/toxicidad inicial o de ciclos previos, las diferentes alternativas terapéuticas considerando su eficacia y toxicidad, requerimientos en preparación, y administración, adaptabilidad y preferencias del paciente así como los costes directos e indirectos asociados (tabla 3.1) (82).

Tabla 3.1. Factores determinantes de la terapia antineoplásica. Tomado de Jiménez Torres NV y Vila Jato JL. (83)

Características del paciente
Edad, sexo, estado funcional, autonomía, patologías concomitantes, insuficiencias orgánicas, tratamientos previos.
Características del tumor
Localización, histología (tipo, grado, receptores, oncogenes), extensión (local, regional o a distancia), tratamientos previos.
Características de los fármacos
Distintas dosis para un mismo fármaco según indicación, vía y método Estrecho margen terapéutico Perfil de toxicidad (a veces en órganos vitales, no siempre reversible) Dosis máximas limitantes en algunos antineoplásicos Distintos criterios de dosificación normalizados
Características de los Esquemas Oncológicos
Complejidad: distintas combinaciones de fármacos y diferentes dosis Amplia variedad de tratamiento para la misma indicación Preparación individualizada y compleja Perfil de toxicidad de las combinaciones de fármacos Garantía de estabilidad de las preparaciones Protección (seguridad) del preparador
Administración
Posibilidad de utilizar diferentes métodos y velocidades, a veces con sistemas de administración complejos
Seguimiento de la respuesta
Variables principal y subrogada manejadas para determinar la efectividad y seguridad en el paciente.

- **Validación farmacéutica de la prescripción médica.** Consiste en la verificación clínica de la prescripción en relación al protocolo terapéutico aprobado en la organización, el plan de tratamiento del paciente, y sus características y parámetros individualizados (35), y es realizada por el farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria del área de la UOF. Se trata de un proceso estandarizado y secuencial que debe constar de una serie de pasos, entre los que se encuentran la comprobación de aspectos relacionados con la prescripción y el paciente y la ejecución de un plan de atención farmacéutica al POH.
- **Preparación del tratamiento antineoplásico y de soporte.** Consiste en la adaptación del/los medicamento/s para ser enviado/s al Hospital de Día o a las Unidades de Hospitalización para ser administrado/s a un paciente. Para ello, los medicamentos se acondicionan, etiquetan y se elaboran para transformarlos en

medicamentos preparados para usar (*ready to use*) y evitar la mínima manipulación fuera de los SF, así como para ser dispensados en dosis unitarias etiquetados adecuadamente. El proceso de preparación de QT se desarrolla en el subapartado 3.2.3 de esta memoria.

- **Acondicionamiento y dispensación del tratamiento.** Consiste en adaptar el tratamiento elaborado en la fase anterior para su protección, traslado y administración directa al paciente.
- **Administración del tratamiento.** La administración del tratamiento antineoplásico requiere una especial atención por parte del personal de enfermería, debido a los riesgos derivados para el paciente en caso de errores durante el proceso o extravasación durante la administración parenteral, ya que algunos de estos fármacos son irritantes, vesicantes o necrosantes y pueden dañar en diversa medida el tejido circundante en caso de extravasación (84).

Previamente a la administración, el equipo verifica la concordancia del medicamento prescrito con el dispensado y lo administra siguiendo las instrucciones recibidas por los facultativos médico y farmacéutico y con una técnica adecuada.

- **Seguimiento y evaluación de resultados** en el paciente. Consiste en el seguimiento de la respuesta del POH con el fin de controlar tanto los efectos buscados como las posibles reacciones inesperadas al tratamiento. El binomio riesgo/beneficio del tratamiento antineoplásico se evalúa periódicamente, dada su elevada toxicidad, con ayuda de pruebas diagnósticas, analíticas rutinarias y consultas personalizadas de los efectos clínicos.

Dado el peligro potencial para la salud de los trabajadores asociado a la exposición ocupacional a la mayoría de fármacos antineoplásicos, todo el personal implicado en el PFT del POH debe conocer y aplicar la normativa encaminada a la reducir al mínimo tanto la exposición ocupacional como la contaminación ambiental (85–93). Estos aspectos se desarrollan en los capítulos 3.3.2.2 y 3.3.2.3 de esta memoria de investigación.

3.2.3. Preparación de quimioterapia parenteral

El proceso de preparación de QT parenteral se realiza, en la mayoría de los centros hospitalarios, de forma centralizada en el SF mediante un proceso principalmente manual, llevado a cabo por personal entrenado y cualificado para ello.

La preparación centralizada en el SF busca una mayor calidad y seguridad en el proceso mediante la aplicación de las Buenas Prácticas y el cumplimiento de unos estándares de calidad obligatorios como son la preparación mediante una técnica aséptica que minimice el riesgo de contaminación del preparado estéril, en un entorno de protección al trabajador y garantizando la seguridad ambiental (94–96). La preparación en el SF de forma estandarizada aporta, además, mayor garantía de estabilidad físico-química, conservación y caducidad de las preparaciones elaboradas, seguridad y precisión en las dosis preparadas, permite el registro de las operaciones realizadas, reduce el riesgo de aparición de problemas relacionados con los medicamentos y permite la optimización de recursos materiales y de personal, lo que supone un importante ahorro económico (94).

La preparación de QT parenteral se divide en varios subprocesos, tal y como se especifica en el mapa de la figura 3.2:

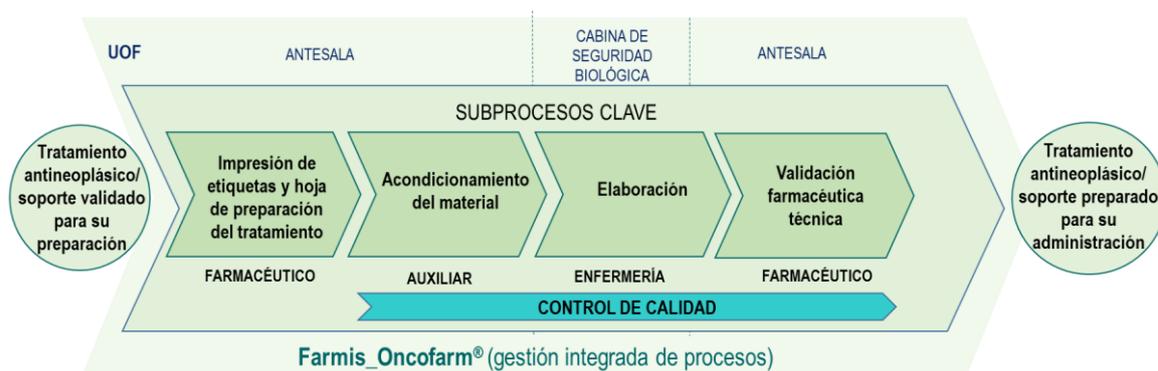


Figura 3.2. Mapa de procesos clave en la preparación de antineoplásicos parenterales en el Hospital Universitario Dr. Peset.

1. Impresión de Etiquetas Identificativas y Hoja de Preparación del tratamiento.

- a. Hoja de Preparación. En ella se relacionan los componentes de cada mezcla del EFT, así como el material necesario para elaborarla: nº y lote de viales, bolsas de vehículo y material fungible si procede (bolsa EVA, jeringa, o infusor). Esta hoja también sirve de guía en la preparación ya que indica las cantidades (en dosis y volumen) requeridas de cada componente y ofrece instrucciones específicas de preparación a tener en cuenta (condiciones de reconstitución, utilización de filtros, etc...).
- b. Etiquetas Identificativas (una para cada preparación del EFT). En ellas se encuentra la información que caracteriza a cada preparación: paciente (NHC y ubicación), composición, orden, velocidad e instrucciones de administración, fecha de caducidad y condiciones de conservación.

2. **Acondicionamiento.** Consiste en la selección y disposición en una batea de todo el material necesario para proceder a la elaboración de un tratamiento en base a las indicaciones de la Hoja de Preparación. Una vez reunidos todos los componentes y materiales, la batea se deposita en la esclusa de la Cabina de Seguridad Biológica clase II (CSB-II) para que pueda ser recogida por la enfermera encargada de elaborar el tratamiento.

3. **Elaboración.** Realizada por personal entrenado y cualificado (farmacéutico, personal de enfermería o bien técnicos en farmacia), en base a las especificaciones de la Hoja de Preparación y dentro de la CSB-II, para proteger al manipulador y garantizar la esterilidad de la preparación.

Consiste en el acto de disponer la cantidad prescrita de fármaco en el vehículo o fungible adecuado para su administración al paciente. Se realiza habitualmente de forma manual mediante el método volumétrico, que consiste en medir el volumen de fármaco prescrito mediante la utilización de jeringas tipo *luer-lock* de capacidad adecuada (ya que no deben llenarse más de las $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad, con objeto de evitar derramamientos accidentales y asegurar la exactitud de la medida).

El proceso de elaboración deber respetar la técnica aséptica (53) por lo que:

- La CSB-II es limpiada con agua jabonosa y desinfectada con alcohol de 70° antes de empezar la jornada laboral, una vez finalizado el trabajo en la CSB-II, así como en el caso de derrames, y de acuerdo a un protocolo de arrastre siguiendo el sentido del flujo del aire y desde las áreas de menor a mayor contaminación.
- Los viales son desinfectados de forma previa a su introducción en la CSB-II.
- Debe colocarse un paño estéril y absorbente en el área de trabajo y colocar el material fungible y fármacos dentro de la CSB-II libre de envoltorios.
- Las manipulaciones deben realizarse a cierta distancia de la superficie de trabajo (5-10 cm) y en la zona central de la CSB-II, procurando mantener libres las rejillas de ventilación de la CSB-II en todo momento.
- El tapón de los viales debe desinfectarse de forma previa a su apertura con la ayuda de una gasa estéril empapada en alcohol etílico o isopropílico de 70° y dejándolo evaporar.
- En el caso de ampollas, el cuello debe romperse con una gasa humedecida en alcohol etílico o isopropílico de 70°, con la finalidad de retener el medicamento que pudiera proyectarse y de disminuir el riesgo de corte para el operador.

La CSB-II debe estar en funcionamiento de forma continua (24 h al día, 7 días a la semana) para garantizar la correcta protección del manipulador.

La técnica de preparación también debe minimizar la exposición ambiental por formación y proyección de aerosoles o derrames en el área de trabajo, debidos principalmente a la creación de sobrepresiones en el interior del vial. Actualmente, la introducción de los sistemas cerrados de transferencia de fármacos, permite reducir en gran medida la formación de aerosoles y vapores durante la preparación de QT, al permitir trabajar sin agujas y crear un sistema hermético que no permite el escape de vapores al exterior. Este tipo de sistemas se explican brevemente en el capítulo 3.3.2.2 de esta memoria.

Previamente a la introducción de los sistemas cerrados, para evitar la formación de aerosoles se recurría a la utilización de los filtros de venteo provistos de una

membrana hidrófoba con poros de 0.22 μm , que permitían la salida de aire pero no del medicamento, o bien, a la aplicación de la técnica de Wilson y Solimando (97), basada en mantener en todo momento una presión negativa en el interior del vial, mediante la introducción y extracción de alícuotas de forma gradual, intercambiándolas por volúmenes de aire. Antes de retirar la aguja se extraía una nueva porción de aire, creándose así una presión negativa que evitaba la emisión de aerosoles al exterior. Otra estrategia para la minimización de aerosoles y derrames consistía en evitar múltiples pinchazos en viales multidosis.

En el caso de trabajar con ampollas, el movimiento de apertura debe verificarse de manera que los posibles aerosoles salgan dirigidos hacia el fondo de la cabina, en dirección contraria al manipulador. Así mismo, se recomienda la utilización de filtros de 5 micras acoplados a la jeringa para cargar el contenido de la ampolla, con el objetivo de retener las partículas de vidrio que pueda haber en suspensión.

Una vez terminada la preparación, el técnico auxiliar de farmacia recoge el tratamiento preparado, depositado por la enfermera en la bandeja de salida de la esclusa, y realiza el acondicionamiento de las preparaciones para su posterior dispensación (fotoprotección y pegado de etiquetas alertantes).

4. **Validación Técnica de la preparación.** Llevada a cabo por el farmacéutico, es el último control de calidad al que es sometida cada una de las preparaciones antes de ser dispensada, con el objetivo de confirmar que presenta las características adecuadas para ser administrada al paciente. Se describe con detalle en el capítulo 4.5.1 de esta memoria.

3.3. CALIDAD Y SEGURIDAD EN LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

3.3.1. Calidad asistencial en la preparación de quimioterapia

La **calidad asistencial** es la medida en que los servicios de salud mejoran la probabilidad de que los resultados en salud en los pacientes sean favorables y consistentes con el conocimiento profesional (9). Este concepto dispone de diferentes dimensiones, entre las que se encuentran la seguridad, efectividad, eficiencia y la satisfacción del paciente y/o el usuario (98).

La **seguridad** es una dimensión clave de la calidad asistencial. Aplicada a la preparación de QT, presenta tres vertientes: la seguridad del paciente (concepto que incluye las actuaciones orientadas a eliminar, reducir o mitigar los resultados adversos evitables en el paciente generados como consecuencia del proceso) (10,11), la seguridad en el manejo de antineoplásicos del personal sanitario (99) y la seguridad ambiental (100); que se desarrollan en los apartados 3.3.2.1, 3.3.2.2 y 3.3.2.3 de esta memoria.

El concepto **efectividad** hace referencia al efecto/beneficio que supone utilizar una tecnología sanitaria en las condiciones reales de uso (práctica clínica habitual) (101). Este concepto, aplicado al sistema electrónico de soporte a la preparación de QT, está relacionado con su capacidad de reducir la variabilidad en la preparación QT o a la capacidad del control de calidad tecnológico que integra de interceptar EP, afectando de esta manera a la efectividad de la QT en el POH (para curar o alargar su supervivencia) y a la seguridad del paciente.

El concepto de **eficiencia** establece la relación entre los recursos consumidos y las consecuencias derivadas del uso de la tecnología sanitaria, en comparación con otra tecnología disponible (102). Por ejemplo, la relación entre recursos y resultados de la preparación asistida electrónicamente en comparación con la preparación no asistida.

Finalmente, la **satisfacción del usuario** es la valoración positiva que éste hace de la tecnología sanitaria (9). Usuarios pueden ser los pacientes o los profesionales sanitarios implicados en su atención (médicos, enfermeros, farmacéuticos, técnicos de farmacia). En la preparación de QT asistida electrónicamente, puede referirse a la valoración de los profesionales sobre diferentes aspectos o dimensiones del sistema tecnológico.

3.3.2. Seguridad en la preparación de quimioterapia

3.3.2.1. Seguridad del paciente oncohematológico

La **seguridad del paciente** es un concepto que incluye las actuaciones orientadas a eliminar, reducir y mitigar los resultados adversos evitables generados como consecuencia del proceso de atención a la salud, además de promocionar aquellas prácticas que han resultado más seguras y propiciar un cambio hacia una cultura no punitiva (10,11), de modo que no existe calidad asistencial sin seguridad (5).

3.3.2.1.1. Variabilidad en la preparación de quimioterapia

La preparación de QT parenteral es un proceso fundamentalmente manual, sujeto a múltiples fuentes de variabilidad que determinan el resultado final de la dosis de fármaco preparada y administrada al paciente, la cual diferirá en mayor o menor medida de la dosis prescrita en función de estas fuentes de variabilidad. Así, las preparaciones elaboradas llevarán asociado un error de dosificación, que podrá ser, o no, relevante desde el punto de vista clínico (e invalidar la dispensación de la preparación), impactando de esta forma en la efectividad del tratamiento de QT y en la seguridad del paciente.

Las fuentes de variabilidad que afectan a la dosificación de fármaco en la preparación de QT pueden ser de tipo aleatorio o sistemático (103).

Las fuentes de variabilidad **aleatoria** son aquellas no controlables y no explicables por diferencias interindividuales y son debidas al azar. En el proceso de preparación de QT cabe citar la variabilidad inherente a los instrumentos de medida (jeringas), la variabilidad en la cantidad de fármaco contenida en los viales utilizados o la variabilidad intraindividual del preparador.

Por el contrario, las fuentes de variabilidad **sistemática**, dan lugar a errores detectables y atribuibles a una causa concreta que puede ser corregida. Un error sistemático es constante en el tiempo (hasta que no se subsana la causa que lo provoca)

y afecta a todas las medidas realizadas. Entre las fuentes de variabilidad sistemática se encuentran factores relacionados con los instrumentos de medida (un calibrado incorrecto), la técnica de preparación (utilización de jeringas con una capacidad inadecuada para el volumen a medir o la utilización de filtros no saturados durante la preparación) y el factor humano.

Así pues, las principales fuentes de variabilidad que afectan a la dosificación de fármaco en la preparación de QT parenteral mediante el método volumétrico, son:

1. La variabilidad inherente a los instrumentos de medida utilizados durante la preparación:

- a. **Inexactitud de las jeringas.** El Estándar 7886-1 de la ISO (54) recoge los límites de tolerancia (LT) o máxima desviación permitida para la exactitud de la medida en las jeringas. En él se establece que, cuando se trabaja con volúmenes $\geq 50\%$ de la capacidad nominal de la jeringa, el error permitido es de $\pm 4\%$ para jeringas con capacidad nominal ≥ 5 mL o del $\pm 5\%$ para jeringas con capacidad nominal < 5 mL. Pero cuando el volumen a expeler (VE) es inferior a la mitad de la capacidad nominal, el LT permitido es mayor, tal y como se refleja en la tabla 3.2 superando, por tanto, el 5% de LT.

Esto significa que, por ejemplo, una jeringa de 10 mL que visualmente contenga 10 mL de disolución puede tener, en realidad, entre 9,6–10,4 mL y parecer visualmente exacto aunque realmente no lo sea (104). Y si pretendemos medir un volumen de 2 mL con esta jeringa, la desviación permitida será del $\pm (1,5\% \times 10 \text{ mL} + 1\% \times 2 \text{ mL})$, es decir, de $\pm 0,17$ mL que equivale al 8,5% de 2 mL.

Tabla 3.2 Límites de tolerancia o desviación máxima permitida para la exactitud en la medida de las jeringas. Estándar 7886-1 de la ISO.

Capacidad nominal de la jeringa ≥ 5 mL
<ul style="list-style-type: none"> • Si VE $\geq 50\%$ de la capacidad nominal. LT= $\pm 4\%$ del VE • Si VE $< 50\%$ de la capacidad nominal. LT= $\pm 1,5\%$ de la capacidad nominal + 1% del VE
Capacidad nominal de la jeringa < 5 mL
<ul style="list-style-type: none"> • Si VE $\geq 50\%$ de la capacidad nominal. LT= $\pm 5\%$ del VE • Si VE $< 50\%$ de la capacidad nominal. LT= $\pm 1,5\%$ de la capacidad nominal + 2% del VE

VE=Volumen de disolución de fármaco a expeler. LT= Límite de Tolerancia.

Por tanto, en la preparación de QT parenteral mediante el método volumétrico, el propio instrumento de medida (la jeringa) introduce un error en la medida del volumen que deriva en una desviación de dosis preparada de fármaco. Y en este sentido, la selección de las jeringas con una capacidad nominal adecuada en relación al volumen a medir es crucial para minimizar el error de dosificación cometido.

b. Por otra parte, la falta de estandarización por parte de los fabricantes hace posible que, jeringas con la misma capacidad nominal, den lugar a medidas de volúmenes diferentes para un mismo valor objetivo. *Sampat y cols.* (55) analizan este hecho en 7 marcas de jeringas diferentes de 0,5 y 1 mL y atribuyen las diferencias encontradas en la exactitud y reproducibilidad en el llenado de volúmenes a causas tales como:

- Variaciones en el diámetro interno del cuerpo de la jeringa.
- Variaciones en el emplazamiento de las marcas de la escala.
- Diferencias en el diseño del émbolo.
- Presencia de restos de aceite de silicona, lo que afecta no sólo al volumen medido sino también a la densidad de la disolución final.

2. Las características de la disolución del fármaco, como la **viscosidad**. Esta propiedad física, definida como *propiedad de los fluidos que caracteriza su resistencia a fluir, debida al rozamiento entre sus moléculas* (105), influye en la exactitud y precisión de la preparación, ya que una viscosidad elevada dificulta la manipulación de las disoluciones (se requiere una mayor fuerza para cargar un determinado volumen), tendiéndose a la infradosificación.

3. Las características de la preparación:

a. **Volumen objetivo de fármaco**. Tal y como ponen de manifiesto *Poppe y cols.* (56), el riesgo y la magnitud del error de dosificación es mayor cuando los volúmenes objetivos son pequeños. Así, en su estudio, las preparaciones de diferentes antineoplásicos acondicionados en jeringa presentaron mayor error de dosificación que las acondicionadas en vehículo, debido al menor volumen

objetivo de fármaco en las primeras (media del error de dosificación de 4,3% vs 1,8% y mediana de 3,7% vs 1,7%). Y en las preparaciones acondicionadas en vehículo, *Carrez y cols.* (45) encontraron que la variabilidad en la dosificación era menor a medida que aumentaba el ratio del volumen de fármaco a preparar con respecto al del vehículo, encontrando que la media en el error de dosificación cometido se acercaba a 0 a medida que este ratio aumentaba.

- b. **Material fungible** utilizado durante la preparación. El uso de agujas, filtros de venteo, así como sistemas cerrados de transferencia de medicamentos en la preparación de QT para evitar la generación de aerosoles (57), introduce variabilidad en el proceso de preparación y puede afectar al riesgo de error de dosificación. Así por ejemplo, el hecho de que el filtro no esté saturado, inducirá un error de dosificación negativo.
4. El **factor humano**, En este apartado se encuentran la variabilidad interindividual y la existencia de diferentes métodos de trabajo. *Carrez y cols.* (45) estudiaron la exactitud y precisión de trabajo de 11 operadores diferentes durante la preparación asistida mediante gravimetría y encontraron que el riesgo de cometer una desviación de dosis superior al $\pm 5\%$ varió considerablemente entre operadores (18,8–68,8%). Entre los factores responsables destacan la habilidad personal y experiencia de cada operador, así como el tipo de preparación, el cansancio y la sobrecarga laboral.

3.3.2.1.2. *Errores de medicación en la preparación de quimioterapia parenteral*

El *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP) define **Error de Medicación (EM)** como: *Cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a un uso inapropiado de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos* (12).

Aplicado al ámbito del paciente oncohematológico, el Grupo Español GEDEFO define **EM en QT** como: *Cualquier error potencial o real, en el que la quimioterapia o la medicación adyuvante se prescribe, transcribe, prepara, dispensa o administra a una dosis diferente a la apropiada para ese paciente, en una fecha incorrecta, por una vía incorrecta y/o con una técnica de administración incorrecta, incluyendo el vehículo, la duración, la velocidad, la concentración, la compatibilidad y estabilidad en solución, el orden de administración, o la propia técnica de administración. También se incluye la omisión involuntaria de algún medicamento en la prescripción o transcripción* (16).

Los EM asociados a la QT parenteral se caracterizan por ser de gravedad potencialmente alta debido a la elevada toxicidad y estrecho margen terapéutico de los antineoplásicos y a la frecuente fragilidad de los pacientes con cáncer (debido al compromiso que la enfermedad causa en la funcionalidad de órganos vitales y sistema inmune y a su mal estado funcional). A estos factores se suma el potencial dañino de la vía de administración más utilizada en QT, la intravenosa, caracterizada por su invasividad y rápido inicio de acción del fármaco (13,14). Dado que el uso de estos fármacos en condiciones inapropiadas está asociado a una elevada morbilidad en el paciente, los antineoplásicos están considerados por el ISMP como “**medicamentos de alto riesgo**” (15).

En este sentido, la dosis terapéutica viene determinada por el límite de toxicidad aceptable para el paciente, por lo que la sobredosificación puede tener consecuencias graves e incluso mortales para el paciente (106–114). De la misma forma, en caso de infradosificación, el perjuicio tampoco es despreciable, ya que la respuesta terapéutica de la mayoría de antineoplásicos está ligada a la intensidad de dosis administrada, por lo que la infradosificación podría resultar en una respuesta terapéutica subóptima. Ante la falta de respuesta, el oncólogo o hematólogo podría elegir interrumpir el tratamiento o iniciar una nueva línea con mayor toxicidad o menor eficiencia (4,16).

De la misma forma, los errores cualitativos, que implican la selección de una especialidad farmacéutica incorrecta, pueden tener como consecuencia la preparación de un tratamiento con un fármaco diferente al prescrito o con una dosis incorrecta si la presentación escogida se diferencia, no en el fármaco que contiene, sino en su concentración. En cualquier caso, este tipo de error puede implicar la falta de eficacia del tratamiento (en el contexto de una enfermedad oncohematológica grave) y/o la aparición de toxicidad sin un beneficio terapéutico esperable (4).

Además, los EM relacionados con fármacos antineoplásicos tienen consecuencias no sólo para el paciente, sino también para el sistema sanitario. Un ejemplo es el impacto económico asociado con los efectos adversos de estos fármacos, que cubre un amplio espectro de costes sanitarios directos que abarca desde los 1500 €/paciente-episodio, en caso de toxicidad hematológica moderada a los 22000 €/paciente-episodio en caso de neutropenia febril que requiera hospitalización (17,18). *Ranchon y cols.* (19) estimaron que el coste de los 449 EM identificados en su estudio prospectivo de 1 año de duración hubieran supuesto 216 días adicionales de estancia hospitalaria y un coste anual de 92907 € de no haber sido interceptados en el 97 % de los casos (69248 € (74%) asociados al incremento en la estancia hospitalaria y 23658 € (26%) asociados al coste del tratamiento adicional).

Diversos autores, han analizado la prevalencia y tipología de los EM a lo largo del PFT del POH. Según una revisión bibliográfica llevada a cabo por *Weingart y cols.* (20) de los estudios publicados entre 1980 y 2017, la prevalencia global de EM en el proceso asistencial al POH se sitúa en 1-4 EM por cada 1000 tratamientos (en cualquiera de las etapas del PFT), y afecta entre el 1-3% de estos pacientes (adultos y pediátricos). En

cuanto a su distribución a lo largo del PFT, parece ser que la fase de prescripción es la que presenta un mayor riesgo de error, seguida de la validación, la preparación, la dispensación y la administración, por este orden (21,22).

Entre los factores que propician la aparición de EM en QT se encuentran la falta de formación y/o experiencia del personal, errores humanos (en el contexto de sobrecarga asistencial), la complejidad del propio PFT del POH que puede durar meses o años e implica la participación de un equipo interdisciplinar que trabaja en diferentes áreas clínicas (lo que incrementa el riesgo de falta de comunicación interprofesional), factores relacionados con las características del tratamiento (tabla 3.3) y una escasa implantación de la cultura de control de procesos en el medio hospitalario (16).

Tabla 3.3. Factores de riesgo de la aparición de Errores de Medicación relacionados con el tratamiento antineoplásico. Tomado de *GEDEFO 2001* (16).

- El estrecho margen terapéutico de los fármacos antineoplásicos.
- La necesidad de individualizar la dosis en base al cálculo de la superficie corporal u otros parámetros farmacocinéticos (AUC).
- La necesidad de múltiples ajustes posológicos en base a una monitorización analítica precisa.
- La variabilidad de las dosis de un antineoplásico según el EFT.
- El manejo de dosis altas de fármaco que requieren tratamientos de rescate.
- El aumento de la complejidad de los regímenes de QT.
- La disponibilidad de un arsenal terapéutico en constante evolución con la introducción de nuevas moléculas.
- La coexistencia de protocolos de investigación, o de protocolos de QT de intensificación con esquemas de QT estándar.
- La falta de consistencia entre las presentaciones comerciales de algunos antineoplásicos y las dosis terapéuticas, que obliga a manipular un nº elevado de viales.

Errores de medicación en la preparación de quimioterapia

El **Error de Preparación (EP)** puede considerarse como aquella no conformidad, que ocurre durante la preparación de QT que determina que la preparación elaborada no reúna la calidad mínima aceptable para ser dispensada y administrada al paciente.

Los EP constituyen entre el 6-20% de los EM detectados a lo largo del PFT en el POH (19,21,22). Su prevalencia varía en función del método de detección, del procedimiento de trabajo y grado de experiencia del trabajador, así como de las prácticas de seguridad implementadas en la organización, situándose entre el 0,02-0,6% cuando se utilizan métodos de detección no tecnológicos (visuales y semicuantitativos)

(19,22–25) y llega hasta el 7,0% cuando se introducen métodos cuantitativos (26). De estos errores, entre el 0,4 -20,0 % alcanzan al paciente (19,22,27).

En cuanto a las **consecuencias** en el paciente, la bibliografía disponible sobre la gravedad de los errores de preparación en QT está limitada por la infranotificación en los sistemas de registro. *Fyhr y cols.* (28), tras el análisis retrospectivo de los EM informados en diferentes sistemas de notificación de errores suecos, identificó 30 EM relacionados con la preparación de QT entre los años 1996-2008 (9 sobredosificaciones, 1 infradosificación, 15 errores cualitativos en el antineoplásico y 4 errores en el infusor que tuvieron con consecuencia una aumento en la velocidad de administración) de los cuales 22 (73,3%) alcanzaron al paciente. De ellos, sólo el 20,0% (n=6) fueron catalogados según el sistema NCCMERP (*Index for Categorising Medication Errors*) (115) dentro de la categoría E-H (*Error-Harm*), esto es, que produjeron daño al paciente, bien un daño temporal que requirió una intervención adicional, u hospitalización, o daño permanente o que requirió una intervención necesaria para mantener con vida al paciente. *Bateman R y cols.* (27) analizaron la gravedad de los 1979 EM en la preparación de QT informados en el Registro Nacional inglés de Notificación de Errores en Tratamientos parenterales entre 2004-2007. En el estudio encontraron que el 70,8% de los EM no hubiera tenido ningún impacto en el paciente; mientras que en el 14,3% el paciente hubiera sufrido efectos adversos menores, en el 3,0% efectos adversos moderados, en el 2,6% efectos adversos graves y sólo en el 0,1% hubiera tenido efectos catastróficos.

En cuanto a la clasificación de los EP en la preparación de QT parenteral, actualmente no se dispone de un sistema estandarizado específico.

Así, el NCCMERP publicó en el año 1998 un documento para estandarizar la terminología y clasificación en la detección, análisis, clasificación y registro de los EM (116), con el objetivo de poder comparar o compartir la información procedente de distintas instituciones sanitarias en materia de EM. Esta clasificación fue adaptada en el año 2003 a la práctica del sistema sanitario español por el *Grupo Ruiz-Jarabo 2000* (117,118) que, en el año 2008, la actualizó. La taxonomía de los EM propuesta por este grupo se estructura 7 apartados principales que permiten documentar los diferentes aspectos del error (tabla 3.4), sin embargo, resulta insuficiente para describir con

precisión algunos aspectos del error de preparación, como el origen, tipología y causas asociadas.

Tabla 3.4. Apartados principales de la taxonomía de los Errores de Medicación (Grupo Ruiz-Jarabo 2000)

APARTADO	CONTENIDO
1. Identificación del caso/paciente	Código interno para identificar el incidente. Incluye la edad y el sexo del paciente
2. Información sobre el error	Cuándo, dónde, quién y cómo se produjo e interceptó el error
3. Consecuencias del error	Clasificación de los EM en función de la gravedad del posible daño sufrido por el paciente
4. Información de los medicamentos implicados en el error	Información sobre grupo terapéutico, fármaco, nombre comercial, dosis, laboratorio fabricante y forma farmacéutica
5. Características del error	Origen del EM (prescripción, transcripción, dispensación, administración y monitorización del tratamiento) Tipología del EM según su naturaleza
6. Causas del error.	Incluye los siguientes grupos de causas posibles: <ul style="list-style-type: none"> - Problemas de interpretación de las prescripciones - Confusión en el nombre/apellidos de los pacientes - Confusión en los nombres de los medicamentos - Problemas en el etiquetado/envasado/diseño - Problemas en los equipos y dispositivos de dispensación/preparación/ administración - Factores humanos
7. Factores contribuyentes al error asociados a los sistemas de trabajo	Incluye los siguientes grupos de factores contribuyentes: <ul style="list-style-type: none"> - Falta de normalización de procedimientos - Sistemas de comunicación/información deficientes - Rotura de stock/desabastecimiento - Sistemas de preparación/dispensación de medicamentos deficientes - Personal - Falta de información a los pacientes sobre los medicamentos - Falta de programas de asistencia para pacientes ambulatorios (geriátricos, etc.) - Situación de emergencia - Factores ambientales - Inercia del sistema - Otros

También se han publicado clasificaciones específicas adaptadas a los EM en el PFT del POH (119), sin embargo, éstas tampoco permiten profundizar en aspectos clave del EP. Por este motivo, en este trabajo de investigación se ha establecido un criterio propio de clasificación para su abordaje, basada en la naturaleza **cualitativa** o **cuantitativa** del error y en el componente de la preparación afectado (**fármaco** o **vehículo**). Esta clasificación ha sido utilizada por otros autores en estudios de prevalencia de EP interceptados por controles de calidad tecnológicos (26,42,44,45,51).

A. Error de preparación cualitativo

Este tipo de error implica que el medicamento o especialidad farmacéutica seleccionada para la preparación, del fármaco o vehículo, o el dispositivo de administración, no se corresponden con los que se especifican en la hoja de elaboración.

En las preparaciones en las que el fármaco se administra en jeringa precargada o sistema de infusión, se consideran errores cualitativos la selección incorrecta de dicho dispositivo de administración (preparación en bolsa de vehículo en vez de jeringa/infusor, o selección de un infusor con velocidad de administración incorrecta).

El error en la selección de la especialidad farmacéutica puede acarrear las siguientes consecuencias:

- Que el fármaco o el vehículo en la preparación final sean diferentes a los prescritos.
- Que la dosis de fármaco en la preparación sea diferente a la prescrita (error de sobredosificación/ infradosificación), si la especialidad seleccionada contiene el mismo fármaco pero en diferente concentración.
- Que el volumen de la preparación final difiera del prescrito, si la presentación de vehículo seleccionada contiene el mismo vehículo, pero en diferente volumen.

En los dos últimos casos la naturaleza inicial del error (de tipo cualitativo) deriva en un error cuantitativo. No obstante, a efectos prácticos, en el proyecto de investigación se analizaron como errores cualitativos.

B. Error de preparación cuantitativo

Este tipo de error implica que la dosis de fármaco o el volumen del vehículo difieren de los prescritos por encima de un **límite de tolerancia (LT)** previamente establecido.

La determinación de la dosis de fármaco y volumen de vehículo en la preparación final sólo es posible mediante la introducción de un control cuantitativo en el proceso, en este trabajo de investigación, el análisis gravimétrico (explicado con detalle en el apartado 3.4.1.2).

Los LT definidos a continuación hacen referencia a la máxima desviación (%) permitida en los resultados del control gravimétrico en nuestra institución, definidos por consenso con el equipo médico:

- **Fármacos (antineoplásicos o fármacos de soporte):** $\pm 5\%$. Aunque Farmacopeas Internacionales, como la *United States Pharmacopeia* (USP) (120), permiten una desviación máxima en la dosis de fármaco del 10%, se definió un LT más estricto, del 5%, teniendo en cuenta la condición de medicamento de alto riesgo de los antineoplásicos y el riesgo asociado a los errores en su dosificación. Este límite ha sido empleado en otras instituciones para el control gravimétrico de QT (42,43).
- **Vehículos:** $\pm 20\%$. Este valor tuvo en cuenta el **sobrellenado** descrito por los fabricantes (121) para las diferentes presentaciones de SF 0,9%, G 5% y GS utilizadas en la preparación de QT parenteral, y que determina la existencia de un error sistemático positivo. Aunque el volumen medio de sobrellenado es diferente en todas ellas y oscila entre el 5-7% en las presentaciones de mayor volumen (500-100 mL) y el 17-22% en las de menor volumen (50 mL) (anexo Ia), ePASE® sólo permite la definición de un único LT superior e inferior para cada vehículo (SF 0,9%, G 5% y GS), por lo que fue necesario definir un LT común a todas las presentaciones, de forma consensuada con el equipo médico, que se estableció en un $\pm 20\%$.

3.3.2.1.3. Estrategias para la mejora de la seguridad del paciente oncohematológico en la preparación de quimioterapia parenteral

La **seguridad del paciente** constituye una prioridad de los sistemas sanitarios en todo el mundo desde que diversos estudios pusieron de manifiesto que la atención sanitaria es una fuente de daño para los pacientes, siendo los EM una de las principales causas de daño prevenible (122).

Los EM pueden ocurrir en cualquiera de las etapas del proceso de utilización de medicamentos y son debidos generalmente a múltiples fallos o deficiencias en este proceso. No obstante, debido a su naturaleza **prevenible**, es posible establecer estrategias, basadas en el análisis de causas y factores contribuyentes, para disminuir su prevalencia, aumentar la capacidad de detección o reducir el daño potencial asociado, mejorando de esta forma la seguridad del paciente.

Diversos organismos internacionales han publicado recomendaciones para mejorar la seguridad del POH. Entre ellos se encuentran el ISMP (29,30), el NIH (31), la ASHP (32), la ISOPP (33) y la ASCO junto con la ONS (34).

En España, el Grupo Español GEDEFO también ha publicado diferentes guías para la mejora de la seguridad en el POH (16,35). En el año 2016, el grupo puso en marcha el Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico, con el objetivo de potenciar la incorporación de cambios organizativos, tecnológicos y de procesos, para mejorar la organización y la calidad así como la seguridad y el cuidado integral al POH (123). Este Plan Estratégico, se encuentra en consonancia con las líneas estratégicas establecidas por la SEFH en el Proyecto 2020 (124) y se estructura en 6 líneas: desarrollo organizativo, evidencia científica en la práctica clínica, prácticas de seguridad, atención farmacéutica al POH, formación y docencia e investigación e innovación. En la tabla 3.5 se resumen los objetivos establecidos para las líneas estratégicas de Desarrollo Organizativo y Prácticas de Seguridad, en las que destaca la potenciación del uso de tecnologías de la información aplicadas al PFT del POH.

Tabla 3.5. Objetivos de las Líneas estratégicas para el Desarrollo Organizativo y la Seguridad del Plan de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico. GEDEFO 2016.

Línea Estratégica 1. Desarrollo organizativo

- 1.1. Los hospitales dispondrán de un sistema de información integral de gestión del PFT del POH.
- 1.2. Los hospitales dispondrán de un sistema de información de gestión del PFT del POH integrado en los sistemas de información del hospital.
- 1.3. Los hospitales dispondrán de un sistema de prescripción electrónica de fármacos OH integrado en la historia clínica y con elementos de ayuda en la toma de decisiones.
- 1.4. Los SF dispondrán de un sistema de información de validación con elementos de ayuda en atención farmacéutica e integrado en la historia clínica.
- 1.5. Los hospitales dispondrán de un sistema integrado de información de gestión del PFT del POH que incluya evaluación de resultados de los tratamientos
- 1.6. Los SF de los hospitales dispondrán de un sistema que incluya trazabilidad y seguridad en el proceso de preparación de medicamentos oncohematológicos.
- 1.7. Los hospitales dispondrán de un sistema de administración de fármacos OH informatizados que incluyan elementos de ayuda dirigidos a la seguridad.
- 1.8. Los hospitales dispondrán de un sistema de administración de fármacos OH basados en TIC que incluyan verificación por CB, DM o RFID y/o con transferencia de datos a las bombas de administración automatizados.
- 1.9. Los Servicios de Farmacia dispondrán de un sistema de información y de atención farmacéutica ambulatoria al POH, con elementos de ayuda para la trazabilidad y seguridad.
- 1.10. Los FOH participarán activamente en la implantación de nuevas tecnologías orientadas a la correcta educación del paciente y que faciliten una mayor participación activa del paciente, así como su acceso a información sobre su propio proceso. Se incluyen, por ejemplo, aplicaciones, dispositivos móviles, teleasistencia y plataformas que abran canales de comunicación con paciente.
- 1.11. Los SF dispondrán de sistemas de gestión de calidad acreditados o certificados por entidades externas en el proceso de gestión del fármaco OH integrados con el sistema de la farmacia global o en concreto de la OH (validación, preparación y dispensación).
- 1.12. Se contará con los recursos humanos, la tecnología y la estructura necesarios para asegurar el correcto funcionamiento de las unidades farmacia OH, incluyendo la capacitación de los profesionales.

Línea Estratégica 3. Prácticas de Seguridad

- 1.1. El SF participará activamente en el desarrollo y mantenimiento de un programa de gestión de riesgos aplicado a la prevención de errores en oncohematología.
- 1.2. El FOH participará activamente en los programas de conciliación incorporando esta actividad en el procedimiento normalizado de validación.
- 1.3. El SF participará activamente en el establecimiento de procesos para el manejo seguro de la quimioterapia, considerando no solo los riesgos del paciente, sino también el riesgo ocupacional y abarcando todas las fases del PFT.
- 1.4. El SF llevará a cabo la preparación centralizada de productos peligrosos con instalaciones, técnicas y controles acordes con las normas de GMP.
- 1.5. Existirá un procedimiento normalizado para la dispensación de medicamentos a pacientes ingresados, en hospital de día y ambulatorios que contemple elementos de seguridad y trazabilidad.

En el año 2018, la SEFH, en colaboración con la SEEO y la SEOM, publicó las “Recomendaciones para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer” (36) con el objetivo de minimizar los EM y mejorar la seguridad de los POH a partir de la revisión bibliográfica de prácticas seguras publicadas hasta el momento por diversas agencias y organismos nacionales e internacionales. El documento, estructurado en 5 apartados, establece prácticas seguras para cada uno de los procesos del PFT del POH.

A modo de resumen, las estrategias establecidas por las diferentes organizaciones descritas, nacionales e internacionales, se basan en los siguientes ejes principales: el establecimiento de sistemas de gestión de la calidad, la implantación de prácticas de seguridad (entre las que se encuentra la implantación de tecnologías en el PFT) y el empoderamiento del paciente.

A continuación, se desarrollan aquellas estrategias focalizadas en el proceso de preparación de QT y terapia de soporte parenterales.

A. Los sistemas de gestión de la calidad

La implantación de sistemas de gestión para la mejora de la calidad asistencial es un pilar básico para la **sostenibilidad** del sistema sanitario y una obligación de las instituciones sanitarias establecida en las leyes 14/86 General de Sanidad (3), la ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (77) y la ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (6), así como en las correspondientes leyes autonómicas.

En este sentido, el Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud (125), busca fomentar la evaluación externa y periódica de la calidad y la seguridad de los centros y servicios sanitarios mediante auditorías, con la finalidad de alcanzar la excelencia clínica, mejorando la seguridad y la atención que reciben los pacientes.

Existen diferentes Sistemas para la Gestión de la Calidad (SGC) en el ámbito sanitario, como los propuestos por la *European Foundation for Quality Management*

(EFQM), la *Joint Commission International* (JCI) y la *International Organization for Standardization* (ISO) (80). Estos SGC permiten mejorar el modo en el que se presta el servicio al paciente, como resultado de una actitud proactiva hacia la mejora de los procesos, lo que determina una mayor efectividad y eficiencia de los mismos. Por este motivo, diferentes organismos recomiendan su implantación para la mejora del PFT. Así, la SEFH establece entre sus objetivos para el año 2020 “conseguir que el 50% los SF dispongan de un SGC certificado o acreditado por una compañía externa debidamente acreditada” (124).

Entre los SGC más conocidos se encuentran las **Normas Internacionales ISO**, normas voluntarias que proporcionan requisitos, especificaciones, directrices o características para asegurar que los materiales, productos, procesos y servicios son adecuados para su propósito.

Dentro de ellas, la familia de Normas más conocida es la ISO:9000, que contiene la Norma ISO:9001 (126), la más popular en el entorno sanitario, actualizada recientemente como ISO 9001:2015 para incorporar la gestión de riesgos. Esta Norma establece los requisitos para la implantación de un SGC eficaz y capaz de cumplir las necesidades del cliente. Su objetivo es asegurar la calidad del producto y la mejora continua, y aumentar la satisfacción del cliente (paciente, profesionales) gestionando de forma eficaz y eficiente los procesos y actividades de una organización con un enfoque dirigido al cliente y basado en procesos, que pueden ser de tres tipos:

- **Procesos claves:** procesos que de forma directa se incorporan a la cadena de valor del producto y son de relevancia en la satisfacción del cliente (paciente, profesionales). El proceso de preparación de QT es uno de los procesos clave del PFT del POH.
- **Procesos estratégicos:** relacionados con las actividades de las UOF y UOM con el entorno y su propia situación interna. Proporcionan información para el desarrollo futuro de la organización y la mejora de sus procesos.
- **Procesos de apoyo** relacionados con el soporte para la ejecución de los procesos clave y estratégicos, facilitando y completando el buen funcionamiento de los mismos.

En la figura 3.3 se muestra como ejemplo el mapa de procesos del SGC en la atención al POH en nuestra institución.

El SGC basado en la Norma ISO 9001:2015 implica también la puesta en marcha de un Sistema de Gestión de Riesgos. En consonancia con las recomendaciones de diversos organismos (8,32,36), este sistema de gestión de riesgos contempla:

- La instauración de un sistema de vigilancia y notificación de EM, y la aplicación de herramientas para la gestión del riesgo, como el **Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE)** y el análisis causa raíz, para evaluar de forma proactiva/ retrospectiva los EM potenciales/ reales, analizar causas en los procesos y sistemas e identificar medidas preventivas.
- Desarrollo de programas formativos para el personal, enfocados hacia la prevención de EM en QT (EM potenciales, estrategias para prevenir o mitigar los errores, sistemas de notificación, consecuencias de los EM en el paciente y el sistema sanitario).

B. Implantación de prácticas de seguridad en la preparación de quimioterapia y terapia de soporte parenteral

El proceso de preparación de QT y terapia de soporte parenteral es especialmente sensible a los errores, ya que los EM ocurridos en esta fase son difícilmente detectables en fases posteriores del PFT. De ahí que las prácticas seguras en este proceso adquieran especial relevancia. En la tabla 3.6 se resumen las principales prácticas enfocadas a mejorar la seguridad del POH en la preparación de QT parenteral, publicadas por diversos organismos como la ASCO y la ONS (34), ASHP (32), ISMP (29,30) y GEDEF0 (16), sintetizadas en el documento “Recomendaciones para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer” (36) elaborado por la SEFH en colaboración con la SEEO y SEOM.

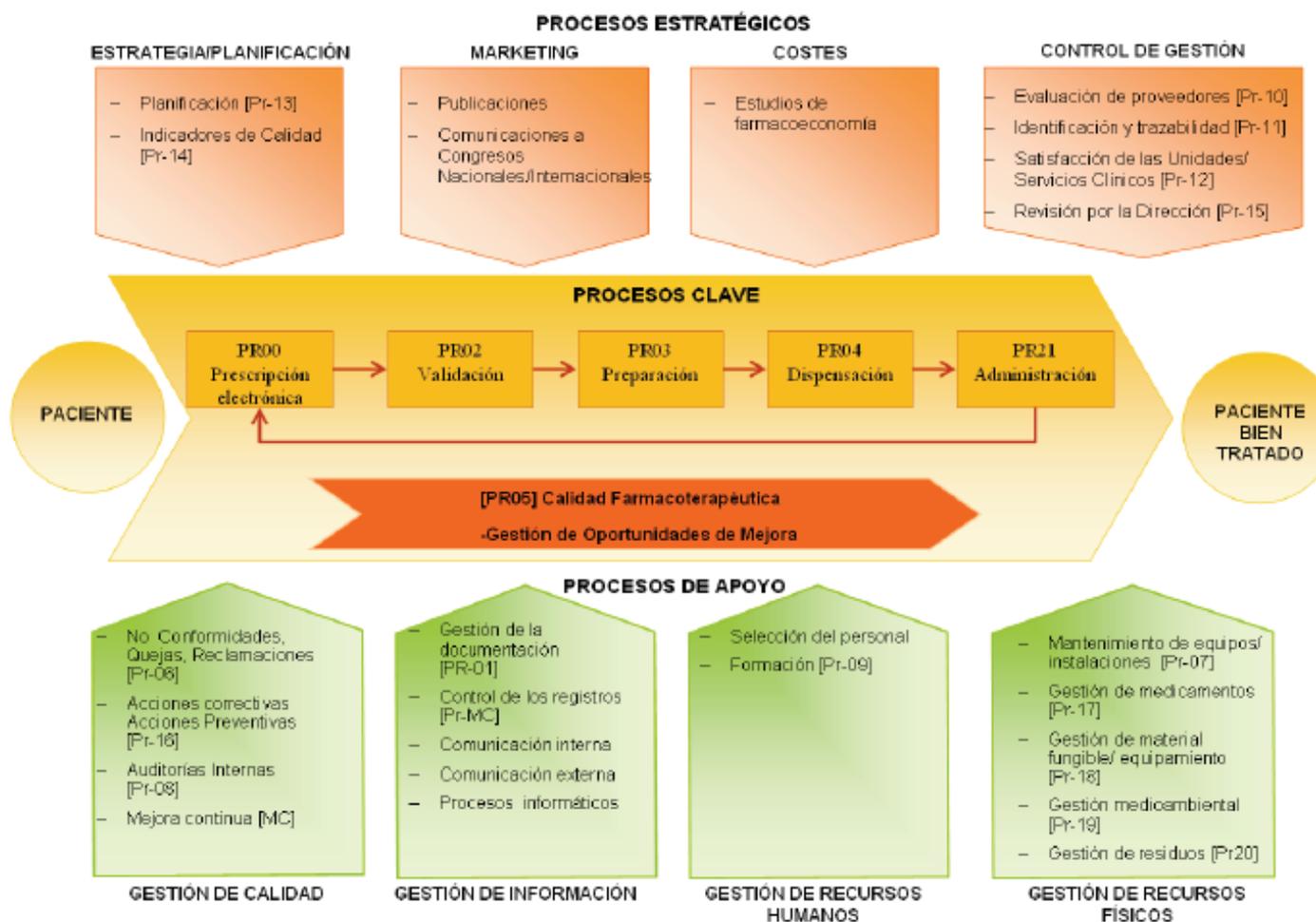


Figura 3.3. Mapa de Procesos del Sistema de Gestión de Calidad en la atención al Paciente Oncohematológico en el Hospital Universitario Dr. Peset.

Tabla 3.6. Prácticas de seguridad recomendadas para la preparación de quimioterapia parenteral. Adaptado de *Goldspiel y cols. (32)* y *Otero y cols. (36)*.

PERSONAL E INFRAESTRUCTURA

- El hospital debe tener un sistema para garantizar que la preparación sea segura y trazable, cubriendo todas las etapas desde la prescripción hasta la administración de medicamentos antineoplásicos:
 - Los tratamientos antineoplásicos deben prepararse bajo el control y supervisión del servicio de farmacia.
 - Si se preparan por una empresa externa, esta debe cumplir con los requisitos de calidad, seguridad y trazabilidad.
- El tratamiento antineoplásico debe ser preparado por personal entrenado, bajo la supervisión de un farmacéutico dedicado específicamente a la UOF:
 - Los profesionales de la salud (enfermeras, técnicos) implicados en la preparación, deben conocer las normas de manejo de citotóxicos y haber sido entrenados previamente antes de trabajar y de forma periódica durante el ejercicio de su profesión.
- Los tratamientos antineoplásicos deben prepararse en condiciones de seguridad tanto para el paciente como para el personal sanitario, de acuerdo con la legislación y las buenas prácticas de fabricación:
 - En áreas limpias, bajo presión negativa, utilizando la técnica aséptica.
 - En cabinas de seguridad biológica clase II, tipo B2. El personal debe vestir equipo de protección adecuado de acuerdo a la legislación vigente.
 - Sólo el personal autorizado puede entrar en el área de preparación.
 - En función de sus características, cada centro deberá decidir si le resulta coste-efectivo utilizar robots para la preparación de antineoplásicos.

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

- Debe existir una política de seguridad para la selección y almacenamiento de antineoplásicos:
 - Limitar en lo posible la adquisición de medicamentos semejantes.
 - Limitar la disponibilidad de especialidades farmacéuticas de un antineoplásico con diferentes concentraciones.
 - Estandarizar concentraciones, vehículos y tamaños de vehículo.
- Evitar cambios frecuentes de proveedor. En caso de cambio de proveedor, asegurar una adecuada formación al personal.
- Trabajar con un inventario permanente de antineoplásicos (para facilitar la detección de errores por descuadre de existencias).
- Previamente a la utilización de fármacos de nueva inclusión en guía, los profesionales deben familiarizarse con la prescripción, preparación y administración, y la base de datos de medicamentos debe estar actualizada.

CUSTODIA Y ALMACENAMIENTO

- En el caso de antineoplásicos con gran semejanza en la denominación, envase o etiquetado, se estudiarán medidas especiales para evitar intercambio accidental: almacenamiento en posiciones NO adyacentes, selección del proveedor en base a este criterio, establecimiento de señales alterantes en la zona de almacenamiento y en la Hoja de Preparación.

ACONDICIONAMIENTO

- Acondicionamiento del material necesario para preparar el tratamiento de un paciente en bandejas independientes (una por cada paciente).
- Acondicionamiento por un profesional diferente al que realizará la preparación (para garantizar doble chequeo).
- Acondicionamiento del material según las instrucciones de la Hoja de Preparación.

Tabla 3.6 (continuación). Prácticas de seguridad recomendadas para la preparación de quimioterapia parenteral. Adaptado de *Goldspiel y cols. (32)* y *Otero y cols. (36)*.

ELABORACIÓN

- Deben establecerse procedimientos normalizados para la preparación de QT: PNT para la reconstitución, dilución, mezcla, acondicionamiento y etiquetado de la QT parenteral y preparaciones de soporte.
- Elaboración por personal debidamente formado según las instrucciones de la Hoja de Preparación.
- Establecimiento de concentraciones fijas para la reconstitución de viales liofilizados.
- Preparación por paciente (no por lotes de para distintos pacientes). Cada mezcla debe elaborarse de forma individualizada.
- Utilización de los viales precisos para la dosis a preparar (en vez de utilizar viales multidosis), salvo si puede ejercerse un control riguroso del volumen antes de la dilución en el vehículo, o existe un control cuantitativo por pesada.
- El tratamiento antineoplásico debe prepararse de forma que no sea necesario manipulaciones adicionales para ser administrado (*ready to use*). La purga de jeringas y sistemas de administración debe hacerse dentro de la cabina de seguridad.
- En el caso de preparación de dispositivos para QT en perfusión continua ambulatoria:
 - Detallar por escrito el PNT para su preparación
 - En el caso de bomba electrónica: incluir detalles de programación, si es un infusor desechable, incluir el modelo exacto a utilizar.
 - La 1ª vez que se prepare un dispositivo para un paciente, o ante cambios en la de dosificación, los cálculos serán realizados por dos farmacéuticos.
 - Información al paciente.
- En el caso de preparaciones para administración intratecal:
 - La preparación debe elaborarse de forma separada al resto de tratamientos IV.
 - El etiquetado de la preparación debe especificar claramente “para administración INTRATECAL únicamente”, escrito en mayúsculas
 - Las preparaciones deben almacenarse de forma separada a las de administración IV.
 - Los tratamientos para administración intratecal e IV no deben dispensarse conjuntamente para el mismo paciente.
- Las preparaciones de derivados de la vinca deben prepararse en el SF en bolsas listas para su administración. La etiqueta debe contener la siguiente información: “Para uso intravenoso únicamente. La administración por otras vías puede ser fatal.”
- Establecimiento de un sistema estandarizado de etiquetado, para asegurar la identificación del paciente, fármaco, vía de administración y dosis. Las etiquetas deben ser impresas (no escritas a mano). Las preparaciones deben etiquetarse tan pronto sean preparadas y deben contener la siguiente información:
 - Nombre y apellidos del paciente, código identificativo y ubicación.
 - Nombre del fármaco y del vehículo
 - Cantidad de cada uno de los fármacos y del vehículo que contiene la preparación.
 - Volumen total de la preparación
 - Vía de administración
 - Velocidad de administración y duración de la infusión.
 - Instrucciones de administración adicionales
 - Fecha de preparación
 - Fecha y hora de caducidad
 - Condiciones de conservación
- Establecimiento de una política de seguridad para distinguir las preparaciones administradas vía IV de otras vías (intratecal, intrahepática, intrapleural, intraarterial), p.e. acondicionamiento en bolsas de diferente color.

Tabla 3.6 (continuación). Prácticas de seguridad recomendadas para la preparación de quimioterapia parenteral. Adaptado de *Goldspiel y cols. (32)* y *Otero y cols. (36)*.

VERIFICACIÓN

- Durante el proceso de preparación:
 - Se recomienda realizar un doble chequeo por dos profesionales diferentes, para verificar que el fármaco y vehículo, los sistemas de administración y los volúmenes acondicionados son correctos antes de iniciar la elaboración.
 - Se recomienda la verificación de los componentes utilizados mediante lectura de CB o un sistema similar, así como la utilización del método gravimétrico, para verificar el volumen y dosis de los componentes en la preparación.
 - Si no es posible, se recomienda que un segundo profesional, verifique los componentes y volumen de reconstituyente antes de añadirlo al vial, y del volumen de disolución de fármaco antes de adicionarlo al vehículo final. Ambos profesionales deben firmar la Hoja de Preparación.
- Del producto terminado (validación farmacéutica técnica):
 - La preparación final debe ser validada previamente a la dispensación por un farmacéutico.
 - No se recomienda la utilización de métodos de verificación aproximados como único método de control cuantitativo (p.e. mostrar la jeringa con el émbolo retirado para mostrar el volumen que se ha inyectado)
 - Proceso de verificación:
 - Control cualitativo.
 - Control revisión del volumen final de los antineoplásicos acondicionados en jeringa y recuento de viales utilizados previo a su desecho. Puede realizarse mediante inspección visual, monitorización remota de imágenes grabadas durante el proceso (televalidación). Siempre que sea posible, es preferible la utilización de métodos que permitan la visualización directa.
 - Los viales y vehículos utilizados en la reconstitución, deben estar presentes para ser inspeccionados durante la verificación.

3.3.2.2. La seguridad del manipulador en la preparación de quimioterapia parenteral

3.3.2.2.1. Exposición ocupacional a medicamentos peligrosos

Los **medicamentos peligrosos**, o *hazardous drugs*, son aquellos que por su toxicidad inherente pueden generar un riesgo para la salud del personal sanitario que los manipula, ya que tienen capacidad para producir efectos cancerígenos, mutágenos, teratógenos y de alteración de la capacidad reproductiva, así como toxicidad en órganos a dosis bajas (127). Gran parte los fármacos antineoplásicos presentan actividad citotóxica gracias a la cual ejercen su actividad terapéutica, pero esta actividad implica, además, un potencial tóxico para el manipulador que los sitúa como grupo mayoritario en la lista de medicamentos peligrosos publicada por el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) (127,128), a excepción de algunos anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, cetuximab, rituximab, trastuzumab). Además, pueden producir irritación por contacto directo, ulceración e incluso necrosis tisular.

La exposición ocupacional puede ocurrir en cualquier etapa del PFT, aunque la preparación y la administración son las de mayor riesgo. Diversos estudios han puesto de manifiesto la presencia de trazas de antineoplásicos en el interior y fuera de las CSB-II (129–137) y han detectado la presencia de trazas de ciclofosfamida en la orina de los manipuladores (138,139), lo que advierte del riesgo de exposición biológica real.

La principal vía de entrada al organismo es la inhalación de aerosoles y partículas que se desprenden durante la preparación y administración, aunque también pueden penetrar por contacto directo (a través de piel y mucosas), por vía oral o parenteral (en caso de pinchazo o corte accidental) (140).

El riesgo de exposición del manipulador está condicionado por factores como la peligrosidad intrínseca del fármaco, la forma farmacéutica del medicamento, el uso y aplicación correcta de los equipos y procedimientos de trabajo, las estructuras disponibles (recursos humanos, materiales e instalaciones), características del manipulador (alergias, embarazo, lactancia, edad reproductiva) y nivel de exposición

(capacidad de penetración/ absorción, concentración, cantidad, duración y frecuencia de manipulación, tipo de actividad, lugar y riesgo de exposición) (140).

Diversos estudios han demostrado la existencia de riesgos para la salud derivados de la exposición crónica a bajas dosis antineoplásicos peligrosos en relación al embarazo (abortos, infertilidad y malformaciones fetales) (141–145) o la aparición de síntomas agudos (dolor de cabeza, mareo, irritación ocular, de la garganta y la piel (146,147)) y crónicos (alteración del sistema inmune (148), nefrotoxicidad (149)). A pesar de que no se ha podido establecer de forma clara la relación entre exposición y efectos oncogénicos (150–153) y de que no se ha definido un límite de exposición para ellos (88), la peligrosidad de estos fármacos hace necesario el desarrollo de políticas preventivas de protección de la salud y seguridad de los trabajadores que participan en su manipulación, con el objetivo de minimizar la exposición y los posibles riesgos para la salud, así como el correcto deshecho de los residuos relacionados, para reducir el impacto ambiental. La responsabilidad de su aplicación recae de forma compartida tanto en las instituciones como en el personal manipulador.

En nuestro país, el Real Decreto 665/1997 (85) y sus posteriores modificaciones (Real Decreto 1124/2000 (86) y Real Decreto 349/2003 (87)), así como la Directiva Europea 2019/130 del Parlamento Europeo y del Consejo (88), establecen que el trabajador debe ser protegido contra los riesgos de la exposición ocupacional a cancerígenos o mutágenos, evitando su exposición, y en caso de que no sea técnicamente posible, garantizando que su utilización se lleve a cabo en un sistema cerrado. En el Real Decreto 598/2015 se establecen las medidas de obligado cumplimiento para reducir dicha exposición (89).

También se dictaminan las disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización de equipos de protección individual por los trabajadores (Real Decreto 773/1997 (90)), los riesgos de agentes químicos durante el trabajo cuando no esté establecido el carácter carcinogénico o mutagénico (Real Decreto 374/2001 (91)) y las medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la trabajadora embarazada o en período de lactancia (Real Decreto 298/2009, (93)).

En consonancia con la normativa vigente, se han publicado normas y recomendaciones técnicas a nivel estatal, por parte de la Asociación Madrileña de Médicos del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS) (154), del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (155), de la SEFH (100) y del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) a través de los Documentos y Normas Técnicas de Prevención (NTP) (99,156–158). Entre estas NTP cabe destacar la “NTP 740. Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario”, con recomendaciones de prevención en materia de recepción, almacenamiento, preparación, transporte, administración y equipos de protección (157); la “NTP 1.051. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación” (158) y “la “NTP 1.134. Exposición laboral a medicamentos peligrosos: sistemas seguros para su preparación” (99) que sustituye a la anterior (tabla 3.7).

A nivel autonómico, la Comunidad Valenciana también ha publicado recientemente una “Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la preparación y manipulación de Medicamentos” en la que se abordan las recomendaciones en cuanto a las instalaciones y equipamiento adecuados para la manipulación de medicamentos peligrosos (95,96).

Tabla 3.7. Principales guías publicadas en España sobre el manejo de medicamentos peligrosos citostáticos.

Organismo Fecha (ref)	Documento
Consejo Interterritorial del SNS 2003 (155)	- Protocolo de vigilancia sanitaria específica para trabajadores expuestos a agentes citostáticos.
AMMTAS 2014 (154)	- Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos.
SEFH 2016 (52)	- Medicamentos Peligrosos.
INSHT 2006 (157) 2015 (158) 2016 (156) 2018 (99)	- NTP 740. Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario - NTP 1.051. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. - Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. - NTP 1.134. Exposición laboral a medicamentos peligrosos: sistemas seguros para su preparación.
Generalitat Valenciana 2016 (95,96)	- Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (instalaciones). - Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (equipamiento).

De igual forma, a nivel internacional existen guías de reconocido prestigio para prevención de riesgos frente a la manipulación de medicamentos peligrosos por parte de la ASHP (159), ISOPP (33), NIOSH (160), la *Occupational Safety and Health Administration* u OSHA (161) y la USP (capítulo 800, (162)).

3.3.2.2.2. Estrategias para minimizar la exposición ocupacional

El manejo seguro de los antineoplásicos peligrosos requiere de una estructura de recursos humanos con competencias y capacitación acreditadas; de estructura física adecuada y de medidas organizativas de prevención primaria colectiva (100).

Entre las medidas técnicas de prevención primaria, se encuentran las instalaciones (salas blancas y CSB) y el uso de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos; y como medidas de prevención secundarias, el uso de equipos de protección individual (EPI).

Entre las medidas organizativas, se contempla la aplicación de una sistemática de trabajo apropiada, la validación de técnicas de manipulación específicas, el establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo que contemplen todas las fases de la manipulación de los fármacos peligrosos, el establecimiento de un procedimiento de limpieza adecuado, las medidas de actuación frente a cualquier situación de riesgo excepcional (por ejemplo derrames o extravasaciones) y la formación a todo el personal implicado en el PFT del POH (100).

A. Instalaciones

Las **Salas blancas** son zonas limpias cuya hermeticidad y presurización del ambiente interno, así como su equipamiento, permiten contener y expulsar del ambiente de trabajo los restos de estos medicamentos, limitando de forma colectiva la exposición a estos agentes. Están distribuidas en zonas diferenciadas, con acceso restringido a las diferentes tareas para garantizar el rigor de flujos en los subprocesos, personas y material, y poseen sistemas de monitorización continua de presiones y diferenciales de presiones entre salas para poder garantizar la contención ambiental de estos

medicamentos (diferencias de presión de 10-15 pascales positivas para las salas blancas donde se manipulan los tratamientos estériles y diferencias negativas donde se encuentran ubicadas las CSB para manipular tratamientos estériles peligrosos). Además, cuentan con unos niveles mínimos de calidad del aire (contaje de partículas en aire clase ISO 5 para la zona de trabajo, ISO 7 para el entorno de trabajo e ISO 8 para la antesala) (95).

Las **Cabinas de Seguridad Biológica (CSB)** son equipos que proporcionan una barrera de contención primaria para trabajar de forma segura. Según las recomendaciones de diferentes organismos (33,94,96,162), la preparación de QT considerada peligrosa debe realizarse en CSB dotadas de un sistema de filtración de partículas en el aire de alta eficacia (HEPA) que protegen tanto al manipulador como al ambiente del fármaco peligroso. Existen diferentes clases de CSB en función de la barrera existente entre el área de trabajo y el manipulador. Así, las de clase I son abiertas frontalmente, y no protegen la preparación, por lo que se recomiendan para manipular medicamentos no estériles. Las CSB de clase II y III protegen tanto al manipulador y el ambiente como a la preparación, manteniendo su esterilidad. La diferencia entre estas dos radica en que la de tipo III está herméticamente cerrada, por lo que existe una barrera física entre manipulador y zona de trabajo, y la de tipo II está abierta, aunque dotada de un sistema de flujo laminar vertical que hace las veces de barrera. Las CSB tipo I y II no previenen de la exposición por contacto a medicamentos peligrosos, por lo que es necesario el uso de equipos de protección individual.

B. Equipamiento

Sistemas cerrados de transferencia de fármacos

Para garantizar la reducción de la exposición hasta el nivel más bajo técnicamente posible, se recomienda el uso de sistemas cerrados tanto en la preparación como en la administración. Estos sistemas se consideran una medida de contención adicional al resto de medidas de prevención.

Según la definición del NIOSH, un sistema cerrado de transferencia de fármacos (*CSTD, closed-system drug-transfer device*) es un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de fármacos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo. Por este motivo, se recomienda su uso durante la preparación de QT (163).

La Nota Técnica NTP 1.051 sobre “Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación” (158) establece las diferentes condiciones que deben cumplir los dispositivos y sistemas cerrados para la manipulación de citostáticos.

La utilización de sistemas cerrados durante la preparación de QT parenteral reduce potencialmente la contaminación de superficies (129,130,136,164), aunque no la elimina por completo, y disminuye la presencia de trazas en fluidos biológicos de los manipuladores (138). No obstante, según una revisión Cochrane realizada en el año 2018, la evidencia científica actual sobre el impacto de estos sistemas en la seguridad del trabajador procede de estudios de baja calidad lo que limita la extracción de conclusiones al respecto (165).

Actualmente, no existe en España ni Europa una regulación específica para estos dispositivos. Por el contrario, la FDA posee una regulación específica y un sistema de certificación bajo el código ONB (166), que define aquellos sistemas que permiten la reconstitución y transferencia de antineoplásicos, reduciendo la exposición ocupacional. Para la obtención del certificado ONB el sistema debe cumplir con los requisitos de ser hermético, antigoteo y que prevenga la contaminación microbiológica. Como ejemplos de sistemas cerrados con certificado ONB se encuentran los sistemas PhaSeal™ (*Becton, Dickinson and Company*) (167), Equashield® (168) y Tevadaptor® (B.Braun) (169). Así mismo, la NIOSH, está trabajando en un protocolo de evaluación de la capacidad de contención de los CSTD durante la preparación y administración (170).

Existen diferentes dispositivos a utilizar en función de la fase del PFT. Así en la preparación de QT son necesarios tres tipos de sistemas (171):

- Sistemas para la reconstitución/dilución: punzones a vial con válvula de seguridad (debe utilizarse uno para cada vial ya que la reutilización puede dar lugar a una

mayor contaminación ambiental). Estos sistemas no poseen código ONB al permitir el paso de vapores.

- Sistemas para la transferencia del fármaco del vial a la jeringa: conectores que constan de una válvula macho cerrada para la conexión entre la válvula del punzón de acceso a vial y una jeringa *luer-lock*.
- Sistemas para la transferencia del fármaco de la jeringa al vehículo, que pueden ser tipo alargadera (sistema árbol) o punzón a bolsa del vehículo (sistema valvular).

Es importante recalcar que no todos los CSTD confieren el mismo grado de protección al manipulador. Así, el sistema cerrado tipo árbol presenta menos riesgo de exposición y por ello se considera más seguro (172). Para garantizar la efectividad del sistema y protección del manipulador deben utilizarse todos los componentes del sistema y todos los componentes deben ser del mismo fabricante (171).

En el caso de que no puedan utilizarse los CSTD, existen disponibles conectores *luer-lock* que permiten cerrar los dispositivos que no lo estén ya por el fabricante (95). Son conectores macho, como Spiros® (ICU Medical Inc.) (173), Texium® (BD, Becton, Dickinson and Company) (174) o Puresite® (B. Braun Melsungen AG) (175). Estos dispositivos no cuentan con el certificado ONB.

Equipos de protección individual (EPI)

Los equipos de protección individual (EPI) se definen como *cualquier equipo destinado a ser llevado o sujetado por el trabajador para que le proteja de uno o varios riesgos que puedan amenazar su seguridad o su salud, así como cualquier complemento o accesorio destinado a tal fin* (90).

Los EPI para la preparación de QT están formados por (96,100,140):

- Doble guante de protección química, de baja permeabilidad y elevado tiempo de permeación.
- Bata, calzas y gorro desechables. La bata debe ser de baja permeabilidad, de manga larga, con puños elásticos y apertura trasera.
- Protección ocular: gafas de protección lateral.
- Protección respiratoria: mascarilla frente a aerosoles FFP3.

La utilización segura de estos equipos requiere de una formación específica y del cumplimiento de una serie de normas (82):

- El personal no debe trasladarse con el EPI a otras áreas.
- El orden de colocación del EPI: gorro y calzas, mascarilla, guantes, bata y, por último, el segundo par de guantes. La retirada en sentido inverso.
- El recambio de guantes debe realizarse cada 30 minutos o ante contaminación, rotura, o manipulación de antineoplásicos lipófilos.

Sistemas robotizados

La utilización de robots para la preparación de QT parenteral, tal y como se expone en el apartado 3.4.2.2 de esta memoria, reduce teóricamente la exposición ocupacional a fármacos peligrosos. No obstante, la evidencia científica disponible al respecto es limitada, ya que sólo se dispone de dos estudios publicados que han cuantificado el impacto de estos sistemas en la seguridad del trabajador (176,177).

3.3.2.3. La seguridad ambiental

La tercera vertiente de la seguridad en la preparación de QT la constituye la seguridad ambiental, que busca minimizar el impacto de los residuos peligrosos en el ambiente.

Según la legislación estatal (Ley 22/2011 de residuos y suelos contaminados (92)), autonómica y local, las instituciones sanitarias deben disponer de un plan de gestión de riesgos para fármacos antineoplásicos citotóxicos que describa los procedimientos de segregación, recogida, transporte y almacenamiento de residuos y desecho.

Los residuos de fármacos antineoplásicos (tabla 3.8) son considerados residuos sanitarios especiales de clase IV por lo que deben desecharse en un contenedor específico, rígido, con cierre hermético e identificado con el pictograma de “Citotóxicos”, para su posterior eliminación por una empresa externa autorizada mediante incineración. Este contenedor debe llenarse sólo hasta el 75-85% de su capacidad, debe estar lo más cerca posible del lugar de producción del residuo, fuera de las zonas de paso y debe retirarse cada 12-24 horas. Las agujas, las ampollas abiertas y cualquier otro material punzante deben desecharse en un contenedor específico de objetos punzantes (100).

Tabla 3.8. Residuos relacionados con los antineoplásicos.

- Restos generados en la preparación y la administración (ampollas, viales, frascos, residuos de formas orales o tópicas).
- Preparaciones elaboradas y no administradas.
- Material que ha podido entrar en contacto con el fármaco durante cualquier etapa del proceso farmacoterapéutico.
- Medicamentos caducados.
- Equipo de Protección Individual utilizado en cualquier fase del proceso.
- Material desechable para la limpieza.

3.4. TECNOLOGÍAS APLICADAS AL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PARENTERAL

Como se ha visto en la relación de prácticas de seguridad recomendadas, numerosos organismos nacionales e internacionales (8,29,32,36) abogan por la incorporación de nuevas tecnologías al proceso de preparación de mezclas estériles, incluida la QT parenteral, con el objetivo de reducir la variabilidad, facilitar la estandarización, y prevenir o interceptar la aparición de EP.

Ejemplos de estas tecnologías son las aplicadas al control de calidad durante la preparación y los sistemas de automatización de la preparación soportados o no por tecnologías de la información y comunicación (TIC) como las bombas dosificadoras, los sistemas robotizados y los sistemas electrónicos de soporte a la preparación (tabla 3.9).

En este sentido, la ISMP considera la identificación con CB y el control gravimétrico como el estándar mínimo exigible en la preparación de QT ya que entiende que la inspección manual no es suficientemente efectiva para la interceptación de EP, según el *National Medication Errors Reporting Program* (29).

Tabla 3.9. Tecnologías aplicadas a la preparación de quimioterapia parenteral.

Tecnologías aplicadas al control de calidad tecnológico

- **Cualitativo:** verificación mediante lectura de CB/DM, RFID o por sistema de voz
- **Cuantitativo:** gravimetría
- Cuali-cuantitativo: HPLC
- Cuali-semicuantitativo: televalidación (cámaras o sistemas de grabación para el registro de documentación)

Sistemas de automatización de la preparación

- Bombas dosificadoras
- Sistemas robotizados de preparación
- Sistemas electrónicos de soporte a la preparación

Abreviaturas: CB= Código de Barras; DM= *Data-Matrix*; RFID= *RadioFrequency Identification* o tecnología de indentificación mediante radiofrecuencia; HPLC= *high performance liquid chromatography* o cromatografía líquida de alta eficacia.

3.4.1. Tecnologías aplicadas al control de calidad de la preparación

3.4.1.1. Sistemas de control de calidad cualitativos

3.4.1.1.1. *Sistemas de transporte de la información*

Los sistemas descritos a continuación son sistemas que almacenan en su interior datos identificativos relevantes como el Código Nacional (CN) del medicamento y en algunos casos, lote y caducidad. Permiten identificar de manera inequívoca los medicamentos a lo largo del PFT y asegurar una trazabilidad completa desde la adquisición hasta la administración del medicamento, para lo que es necesario su lectura a través de un escáner. Aplicados al proceso de preparación permiten:

- **Interceptar errores** en los medicamentos seleccionados y prevenir la preparación con un fármaco o vehículo incorrecto, o a unas dosis/volúmenes diferentes a las prescritas (si la especialidad seleccionada de antineoplásico/fármaco de soporte tiene distinta concentración, o la del vehículo diferente volumen).
- **Trazabilidad**, al quedar la información que codifican registrada electrónicamente en cada uno de las etapas del PFT por las que pasan, para poder ser consultada a *posteriori* y reconstruir el historial de utilización del medicamento.

Existen varias definiciones del término trazabilidad, pero todas ellas hacen referencia a la reconstrucción del historial de utilización de un artículo o producto (en nuestro contexto, el medicamento). El Comité de Seguridad Alimentaria de La Asociación Española de Codificación Comercial, asociación multisectorial de profesionales de la industria y la distribución, la define como: *El conjunto de aquellos procedimientos preestablecidos y autosuficientes que permiten conocer el histórico, la ubicación y la trayectoria de un producto o lote de productos a lo largo de la cadena de suministros en un momento dado, a través de unas herramientas* (178).

Entre los distintos sistemas de transporte de información para el control cualitativo, encontramos los códigos de barras y la tecnología de radiofrecuencia:

A. Verificación mediante lectura de código de barras y matrices de datos

Los códigos de barras (CB) pueden ser lineales o bidimensionales, también conocidos como *Data Matrix (DM)* (37). Entre los CB lineales, el más conocido es el EAN-13 (*European Article Number-13*) de longitud reducida, que almacena el CN pero no el lote y la caducidad del medicamento. Los DM, por contra, son de menor tamaño, de lectura más fácil, se pueden escanear aunque estén ligeramente dañados y pueden almacenar gran volumen de información en formato reducido con una alta fiabilidad de lectura (incluido lote y caducidad). En ambos casos, su lectura requiere línea de visión directa, un escáner tiene que leer el CB para entender la información que contiene.

Los estándares de la GS1, organización que derivada de la fusión del número de artículo europeo (EAN) y del *Uniform Code Council (UCC)*, recomiendan la utilización del sistema de identificación EAN-128/GS1-128, capaz de incorporar información como el número de lote y la fecha de caducidad de cada medicamento, a través de un CB tipo lineal o DM (179).

B. Verificación por Radiofrecuencia.

La tecnología RFID (*RadioFrequency Identification*) se refiere al uso de radiofrecuencia por medio de un lector para detectar y leer información proveniente de un dispositivo (etiqueta o *tag* RF). Igual que los CB, son sistemas de transporte de información pero, en este caso, para la lectura de la información no se necesita contacto de visión directo. Atendiendo a la frecuencia de trabajo los sistemas de RFID se clasifican en baja, alta, ultra alta frecuencia y sistemas de microondas (38).

La tecnología RFID presenta algunas ventajas con respecto a los CB, como la posibilidad de realizar lecturas simultáneas de muchas etiquetas, de leerlas de forma más rápida y la capacidad de almacenar información adicional del objeto (180). No obstante, a pesar de sus ventajas respecto a los CB, esta tecnología ha tenido poco desarrollo en el campo de la preparación de QT.

En la figura 3.4 se muestran ejemplos de estos sistemas de trazabilidad y en la tabla 3.10 se resumen las características diferenciales entre los dos tipos de tecnología (180).



Figura 3.4. Sistemas transportadores de información para el control de cualitativo.

DM= *Data-Matrix*; RFID= *Radio Frequency Identification*

Tabla 3.10. Características diferenciales entre los códigos de barras y la tecnología de radiofrecuencia. Tomado de *Jiménez A.* (180).

	Capacidad de datos	Actualizable	Lectura a través de otros objetos	Escaneo simultáneo de múltiples tag	Dependiente de la orientación
Código de barras	Limitado < 20 caracteres por línea de CB	No	No	No	Sí
RFID tag	100-1.000 caracteres	Sí	Sí	Sí	No

3.4.1.1.2. Otros sistemas de control cualitativo

Sistemas dirigidos por reconocimiento de voz

Estos sistemas permiten la trazabilidad de la presentación (CN, lote y caducidad), así como el control cualitativo durante la preparación sin necesidad de lectura de una etiqueta. El sistema tiene conocimiento de las especialidades y lotes disponibles en el almacén, previamente informados. Mediante la pantalla táctil y el programa de voz, el sistema le indica al preparador el lote o lotes que se deben usar en la preparación del paciente seleccionado. El preparador confirma el mensaje mediante la lectura del lote estampado en el envase primario (solamente la serie de números). Si el lote o la identificación de la presentación no son los correctos, el sistema electrónico no permite avanzar, por lo que error cualitativo no llega a cometerse (39,40). Entre los sistemas dirigidos por reconocimiento de voz aplicados al control cualitativo en la preparación de QT podemos encontrar el sistema *Vocollect*[®] (39,40).

3.4.1.2. Sistemas de control de calidad cuantitativos

Gravimetría

El control gravimétrico es un método cuantitativo que permite determinar la cantidad de fármaco en la preparación final midiendo su peso gracias a una balanza analítica (41). Para poder ser aplicado al proceso de preparación parenteral, el control gravimétrico debe estar soportado por sistemas de información que faciliten su integración y automaticen los cálculos para determinar la cantidad de fármaco (mg) en la preparación final. Es un proceso sencillo que se realiza en 2 pasos sucesivos (40,43):

1. **Pesada del vehículo** previa a la incorporación del fármaco. Con este paso se obtiene la masa del vehículo ($Masa_{vehículo}$) y teniendo en cuenta su densidad ($Densidad_{vehículo}$), puede conocerse el volumen real de vehículo utilizado ($Volumen_{vehículo}$) a través de la ecuación 3.1:

$$Volumen_{vehículo}(mL) = \frac{Masa_{vehículo}(g)}{Densidad_{vehículo}\left(\frac{g}{mL}\right)}$$

Ecuación 3.1

La masa real de vehículo se obtiene a partir de la masa total de la bolsa de vehículo menos la masa del envase y, en caso de que la bolsa lleve acoplada dispositivos de conexión para sistemas cerrados o equipos de infusión ya purgados, se le resta a la masa total del conjunto, la masa de los dispositivos o equipos además de la del envase. La masa del material fungible debe estar previamente informada en la base de datos del sistema para que pueda utilizarlo en los cálculos automatizados.

En el caso de utilización de **jeringa o bolsa EVA** como sistemas de administración, éstas deben ser pesadas previamente a la incorporación del fármaco. En este caso, no se lleva a cabo un control cuantitativo de la jeringa/bolsa EVA, sino que la masa de los sistemas vacíos se utiliza como tara para el cálculo del peso del fármaco.

Según la configuración del sistema electrónico de soporte al control gravimétrico, también es posible pesar de forma intermedia **la jeringa**, antes de adicionar el contenido al vehículo o contenedor final. Tiene la ventaja que permite la rectificación de la dosis en el caso de error, pero aumenta la complejidad y enlentece el proceso.

2. **Pesada de la preparación final (vehículo o continente + fármaco).** Con ello se obtiene la masa de la preparación final ($Masa_{preparación}$), y por diferencia de masas, la correspondiente al fármaco preparado ($Masa_{fármaco}$):

$$Masa_{fármaco}(g) = Masa_{preparación}(g) - Masa_{vehículo}(g)$$

Ecuación 3.2

A partir de la concentración (C_{vial}) y la densidad (d_{vial}) de la disolución de fármaco utilizada en la preparación (la disolución contenida en los viales comerciales o la obtenida tras reconstitución de polvo liofilizado) se obtiene la dosis real de fármaco preparada que recibirá el paciente ($Dosis_{fármaco\ preparada}$):

$$Dosis_{fármaco\ preparada}(mg) = \frac{Masa_{fármaco}(g)}{d_{vial}(\frac{g}{mL})} \times C_{vial}(\frac{mg}{mL}) =$$

Ecuación 3.3

El sistema de información que soporta el control gravimétrico, calcula también la desviación porcentual de volumen de vehículo ($Desviación\ Volumen_{vehículo}$) y dosis de fármaco ($Desviación\ D_{fármaco}$) en la preparación respecto al volumen y dosis prescritos (ecuaciones 3.4 y 3.5).

$$Desviación\ Volumen_{vehículo}(\%) = \frac{Volumen_{vehículo\ preparado}(mL) - Volumen_{vehículo\ prescrito}(mL)}{Volumen_{vehículo\ prescrito}(mL)} \times 100$$

Ecuación 3.4

$$Desviación\ Dosis_{fármaco}(\%) = \frac{Dosis_{fármaco\ preparada}(mg) - Dosis_{fármaco\ prescrita}(mg)}{Dosis_{fármaco\ prescrita}(mg)}$$

Ecuación 3.5

Si esta desviación supera el LT o máxima desviación porcentual permitida, se considera que existe un error cuantitativo que debe ser subsanado para poder ser dispensada al paciente. El LT, es un valor arbitrario establecido por cada institución. Generalmente se asumen LT entre un 4-10 % para fármacos antineoplásicos y una desviación mayor (20%) para vehículos.

La mayoría de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación incorporan esta tecnología como método cuantitativo en el proceso de preparación de mezclas parenterales.

3.4.1.3.Sistemas de control de calidad cuali-semicuantitativos

Televalidación

La televalidación consiste en la validación farmacéutica “a distancia” de la preparación, como se deduce de la etimología del prefijo griego *têle* que significa “lejos”, “a distancia” (181). La televalidación implica la validación en remoto a través de diversos métodos, como pueden ser:

- La toma de instantáneas en cada uno de los pasos del proceso de preparación o de vídeos (46), que quedan almacenados en un repositorio para su verificación posterior por un farmacéutico. Este sistema permite el control tanto cualitativo como semicuantitativo de la preparación, al visualizarse no sólo imágenes de las presentaciones utilizadas, sino también momentos clave del proceso, como la jeringa precargada con el volumen de fármaco a adicionar.
- El registro de eventos ocurridos durante el control de calidad tecnológico que se realiza durante la preparación (cualitativo y/ o cuantitativo). Este registro se muestra en una pantalla de monitorización al farmacéutico, de forma que puede visualizar el estado de cada preparación y las incidencias que han ocurrido durante su elaboración, para que pueda verificarlas.

Actualmente podemos encontrar ejemplos de ambos tipos de televalidación en sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT parenteral (47,50,182–184).

3.4.1.4.Sistemas de control de calidad cuali-cuantitativos

Estos sistemas permiten tanto la identificación como la cuantificación de la dosis de fármaco existente en la preparación final. Entre los métodos cuali-cuantitativos que se han aplicado al control de calidad de la preparación de QT parenteral encontramos, principalmente, la cromatografía líquida de alta eficacia o HPLC (185–187). Otros tecnologías que se han investigado en este campo son la cromatografía en capa fina o TLC (188), la cromatografía líquida con ionización con electro-spray en tándem con espectrometría de masas o LC-ESI-MS/MS (189), espectrofotometría de transformada de fourier infrarrojo-ultravioleta (190) y la espectrometría acoplada a la detección de ultravioleta/visible e infrarrojos (191).

No obstante, a día de hoy, estos sistemas no son utilizados en la práctica asistencial, debido a la dificultad y el enlentecimiento del proceso de preparación, así como la necesidad de preparar calibraciones de forma rutinaria. Además, estas calibraciones pueden estar afectadas por la variabilidad intra-lotes de las presentaciones comerciales, tanto del fármaco como del vehículo. Esta situación, provoca que se reserven estos métodos para controles puntuales de verificación de la calidad del proceso.

3.4.2. Sistemas de automatización para la preparación de quimioterapia parenteral

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de tecnologías aplicadas a la automatización del proceso de preparación de mezclas parenterales. Estas tecnologías son esencialmente de dos tipos: los **sistemas electrónicos de soporte a la preparación manual** (conocidos en la literatura anglosajona como los *IV room Workflow Systems* o *IV Workflow Management Systems*) y los sistemas robotizados (48).

3.4.2.1. Sistemas electrónicos de soporte a la preparación manual de quimioterapia

Son sistemas tecnológicos diseñados para dar soporte y guiar al trabajador durante la preparación, asegurando la trazabilidad del proceso. Idealmente, estos sistemas tienen, las siguientes características para una **preparación eficiente y segura** (48,49):

1. **Interoperabilidad.** Integración con otros sistemas de información, generalmente con la Prescripción Electrónica Asistida. En la mayoría de los casos constituyen un módulo independiente, dentro de un sistema integrado de procesos; como es el caso de ePASE[®], objeto de esta investigación, módulo del aplicativo Farmis-Oncofarm[®].
2. **Asistencia y estandarización del proceso de preparación.** Proporcionan etiquetas y hojas de elaboración individuales donde se muestra de forma detallada la información necesaria para la elaboración. También permiten la visualización en pantalla del proceso de preparación para verificar que ha sido correcto. Como consecuencia, ayudan a la estandarización del proceso de preparación, manteniendo las directrices de establecidas en las Buenas Prácticas de Fabricación (192).

3. **Integración de un control de calidad tecnológico a tiempo real.** Estos controles buscan la detección de errores asegurando que el fármaco y vehículo cumplan con las especificaciones de la hoja de elaboración. Así, los controles cualitativos (como el escaneando el CB / DM) intentan detectar la contaminación cruzada y los controles cuantitativos (como la gravimetría) permiten determinar el volumen de vehículo y la dosis de fármaco preparado para prevenir errores de dosificación. Ambos sistemas de control son complementarios.

4. **Trazabilidad del proceso de preparación.** Estos sistemas documentan cada paso del proceso, asegurando una trazabilidad “global” más allá de las presentaciones utilizadas con sus lotes y caducidades. Esta trazabilidad abarca al personal implicado, resultados del control de calidad, fechas, horas y tiempos de cada una de las fases del proceso, del tiempo de exposición de cada trabajador, o medidas de productividad y gestión de restos y preparaciones devueltas. Algunos sistemas permiten la documentación mediante imágenes o vídeos y posibilitan la verificación remota del proceso por parte del farmacéutico (televalidación).

5. **Explotación estadística de datos.** Favorecen la transformación de la información contenida en su base de datos en conocimiento para el profesional como soporte a la decisión clínica.

6. **Mejora de la eficiencia del sistema y optimización de los recursos.**

En la última década, hemos asistido a una eclosión en el desarrollo de sistemas electrónicos diseñados para dar soporte a de la preparación de mezclas parenterales. Aunque pueden diferir en concepto y diseño, todos incorporan las características básicas descritas anteriormente (193). Ejemplos de estos sistemas son BD Cato[®] (BD -Becton, Dickinson and Company-) (182), DoseEdge[®] (Baxter Healthcare Corporation) (47), IVX Workflow[®] (Omniceil Inc.) (183), LUG Traza (194), Phocus Rx[®] (Grifols S.A.) (184), y el Sistema ePASE[®] (IMF SL) objeto de esta Tesis Doctoral.

En la tabla 3.11 se resumen y comparan las características de todos ellos.

Tabla 3.11. Características de los principales sistemas electrónicos de soporte a la preparación de mezclas parenterales.

SISTEMA	PROVEEDOR	AMBITO DE APLICACIÓN	CONTROL DE CALIDAD		VALIDACIÓN FARMACÉUTICA	OTRAS CARACTERÍSTICAS
			CUALITATIVO	CUANTITATIVO	TELEVALIDACIÓN	
BD Pyxis IV Prep® (BD Cato)	BD (Becton, Dickinson and Company)	QT parenteral y fármacos de soporte	Verificación mediante CB	Gravimetría	Captura de imágenes Verificación remota	
DoseEdge® Pharmacy Workflow Manager	Baxter Healthcare Corporation IL	Preparaciones parenterales i orales líquidas. Incluye QT, nutrición parenteral, preparaciones pediátricas	Verificación mediante CB	No	Captura de imágenes Verificación remota.	
IVX Workflow®	Omicell Inc	Preparaciones parenterales estériles	Verificación mediante CB	Gravimetría	Captura de imágenes Verificación remota	Sistema compacto que incluye en un mismo dispositivo la pantalla táctil, la balanza, el lector DM y la cámara fotográfica.
LUG Traza®	LUG Healthcare Technology	QT parenteral y fármacos de soporte	Verificación por voz (Vocollect®) Verificación de la fecha de caducidad	Gravimetría	No	
Phocus Rx®	Grifols SA	Preparaciones parenterales (no QT)	Verificación mediante CB	No	Captura de imágenes Verificación remota	
ePASE®	IMF SL	QT parenteral y fármacos de soporte, preparaciones pediátricas	Verificación mediante CB/DM	Gravimetría	Registro de eventos del control de calidad tecnológico	

Abreviaturas: CB= código de barras; DM= *Data Matrix*; QT= quimioterapia

3.4.2.2. Sistemas robotizados

Los sistemas robotizados, permiten la elaboración de preparaciones parenterales acondicionadas en jeringas y/o bolsas de vehículo (dependiendo del sistema), en una gran variedad de volúmenes (por ejemplo, las preparaciones en jeringa pueden tener un volumen nominal comprendido entre 0,5-60 mL). Además, pueden alcanzar una velocidad de preparación muy elevada, llegando a las 600 preparaciones por hora cuando el volumen objetivo es pequeño (< 12 mL) (48), aunque esta velocidad se ve drásticamente reducida para volúmenes mayores, en el caso de partir de viales que requieren reconstitución, cuando se necesitan varias jeringas de diferente capacidad nominal para medir el volumen de fármaco o cuando la preparación se acondiciona en infusor (195–197).

Estos sistemas están diseñados no sólo para mejorar la seguridad del paciente (mediante la reducción de la variabilidad en la preparación, y la integración de control de calidad tecnológico durante la preparación para interceptar EM) sino que también persiguen mejorar la seguridad del trabajador al reducir la exposición del manipulador a medicamentos peligrosos, ya que la QT se prepara en una zona cerrada e integra la gestión de residuos de forma que el trabajador queda protegido.

Entre los distintos robots disponibles en el mercado para la preparación de mezclas parenterales, se encuentran APOTECA Chemo (LoccioniHumancare[®], Ancona, Italia) (198), EQUASHIELD[®] Pro (Equashield LLC) (168), CytoCare (IntelliFil), KIRO[®] Oncology (Grifols) (199), RIVA[®] (ARxIUM) (200), i.v. STATION (OmniceLL) (201).

3.4.3. Tecnologías aplicadas al proceso de preparación de quimioterapia en el Hospital Universitario Dr. Peset

3.4.3.1. Farmis-Oncofarm®

En nuestro ámbito asistencial, el PFT del POH en tratamiento oncoespecífico está soportado por **Farmis-Oncofarm®** (v 2011.0.4.2, IMF, SL), un sistema de información modular para la gestión integrada de la prescripción, validación, preparación y administración de tratamientos en el POH (202). Este sistema de información está dotado de diversas funcionalidades que se muestran en la figura 3.5 (202).

- Historia Clínica Parametrizable (HCp®)
- Multi Agenda Clínica (MAC)
- Sistema Centinela de Soporte a la Decisión Clínica (SCSC.SEDA®).
- Módulo de Calidad y Seguridad en la Atención al Paciente (QPharm®)
- Módulo de Preparación Asistida, Segura y Eficiente (ePASE®)
- Módulo de Dispensación y Seguimiento de Paciente Externos (DISPENSA®)
- Módulo de Seguridad en la Administración y Validación de Enfermería (SAVE®)
- Módulo de Análisis y Visualización de Datos (AVIDA®).



Figura 3.5. Funcionalidades de Farmis-Oncofarm® (IMF SL).

Gracias a una interfaz común de trabajo, compartida por los diferentes profesionales que atienden al paciente, se permite la visualización en pantalla, a tiempo real, del subproceso de la cadena terapéutica en el que se encuentra un tratamiento en un momento dado (figura 3.6). Cada subproceso o “estado” se muestra en un color determinado. El sistema permite la trazabilidad de usuario y tiempo de todas las acciones realizadas.

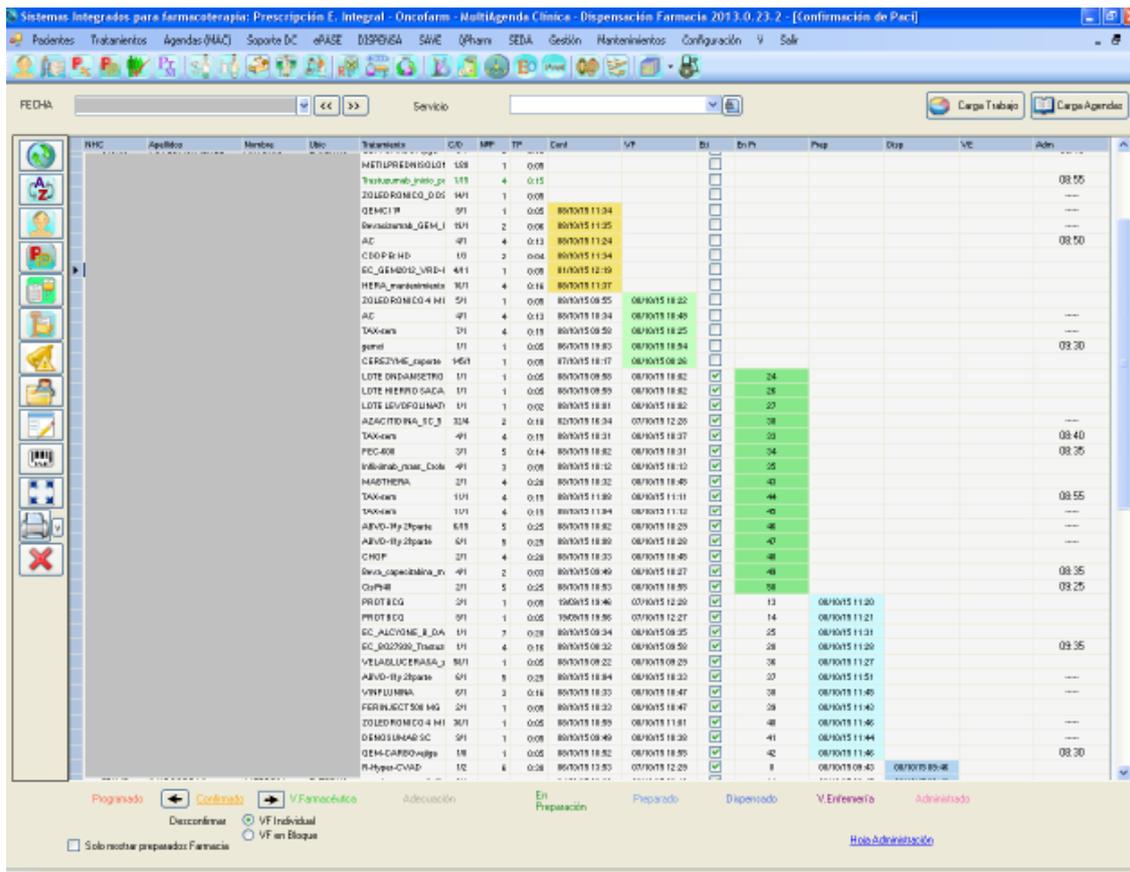


Figura 3.6. Pantalla de trabajo en Farmis-Oncofarm® correspondiente al proceso farmacoterapéutico del Paciente Oncohematológico. Estados de tratamiento.

Conf: tratamiento confirmado por el prescriptor; **VF:** tratamiento validado por el farmacéutico (validación clínica); **EnPr:** tratamiento en preparación; **Prep:** tratamiento preparado; **Disp:** tratamiento dispensado; **VE:** tratamiento validado por enfermería; **Adm:** tratamiento administrado

Así, tras la valoración clínica del **POH** por parte del oncólogo/hematólogo, éste determina el tratamiento más adecuado y lo prescribe a partir de esquemas normalizados por protocolo e individualizados por paciente. Una vez seleccionado el EFT, Farmis-Oncofarm® calcula la dosis según la fórmula definida y los parámetros antropométricos del paciente (previamente informados) y permite individualizar la pauta posológica. El proceso de prescripción es asistido por Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica.

Cuando se realiza la prescripción electrónicamente en Farmis-Oncofarm[®], se programan las sesiones de administración correspondientes a los días del ciclo. Tras la programación, el prescriptor confirma el tratamiento y el estado del mismo en Farmis-Oncofarm[®] se visualiza como [Conf] (figura 3.6.).

Seguidamente, el farmacéutico de la UOF, valida la prescripción, pasando el tratamiento al estado [VF]. El proceso de preparación se inicia con la impresión de la Hoja de Preparación y de las etiquetas identificativas del paciente y de cada preparación, pasando el tratamiento a estado [EnPrep] y mostrándose en pantalla el número de Hoja de Preparación que le corresponde al tratamiento. Tras el acondicionamiento inicial del material necesario para la preparación, la elaboración, el acondicionamiento final de las preparaciones del tratamiento para ser dispensadas y la validación técnica de estas preparaciones por parte del farmacéutico, el tratamiento pasa al estado de preparado [Prep]. En este momento, el tratamiento está listo para ser dispensado al personal de Hospital de Día o de las plantas de hospitalización, pasando al estado [Disp] (figura 3.6).

Una vez allí, el personal de enfermería verifica que el tratamiento sea el correcto para el paciente mediante la lectura del CB de cada preparación (módulo SAVE[®]) pasando el tratamiento al estado [VE]. Después procede a la administración de las preparaciones en el orden establecido en el EFT y según las instrucciones establecidas en la Hoja de Administración. Una vez finalizada la administración, el tratamiento pasa al estado [Adm] (figura 3.6).

3.4.3.2. Sistema ePASE®

El Sistema ePASE® (Preparación Asistida Segura y Eficiente) (50) es un conjunto tecnológico diseñado para guiar el proceso de preparación de tratamientos parenterales e integrar en él un doble control de calidad tecnológico, con el objetivo de interceptar EP y asegurar la trazabilidad del proceso, manteniendo las directrices establecidas en las Buenas Prácticas de Fabricación (192).

Este sistema se compone de:

1. Software: Módulo ePASE® (Farmis-Oncofarm® v. 2011.0.4.2, IMF SL.)
2. Hardware:
 - a. Ordenador (HP Compaq dc7700p Ultra-slim Desktop) con pantalla táctil de 17" (Maxpos Táctil 17" VGA TFT LCD Negro USB Sop.Metal).
 - b. Impresora de etiquetas DM (SATO® CG212 USB+LAN).
 - c. Lector DM omnidireccional (Honeywell® MS7580).
 - d. Balanza de Precisión (Modelo Excellence Plus®, XP2002S/M; Mettler Toledo, S.A.E.).

En la UOF del Hospital Universitario Dr. Peset el hardware se encuentra ubicado en el interior de la CSB-II, a excepción de la impresora de etiquetas DM, situada en el área de acondicionamiento de tratamientos, en el exterior de la CSB-II (figura 3.7.).

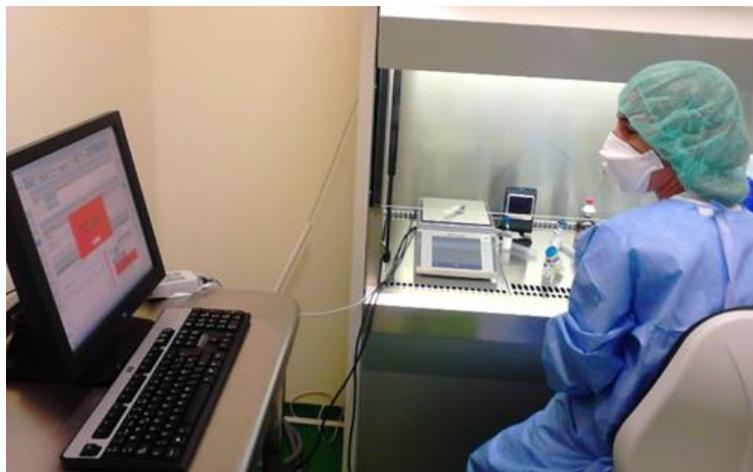


Figura 3.7. Ubicación del hardware del Sistema ePASE® en la Unidad de Oncología Farmacéutica del Hospital Universitario Dr. Peset.

A continuación, se describen las características de este sistema tecnológico:

3.4.3.2.1. Acceso del usuario al Sistema ePASE®

El acceso al Sistema requiere de un nombre de usuario y contraseña, único e intransferible para cada trabajador, lo que permite llevar a cabo la trazabilidad del personal y evaluar los tiempos de exposición en cada elaborador.

3.4.3.2.2. Pantalla de trabajo

La interfaz inicial de ePASE® muestra al enfermero/a el conjunto de pacientes y tratamientos oncológicos tanto programados como elaborados en el momento de consulta (figura 3.8). Los tratamientos únicamente se muestran cuando han sido validados por el farmacéutico y se ha impreso la Hoja de Preparación correspondiente, es decir, han pasado al estado “En Preparación”. Los tratamientos desaparecen de esta pantalla cuando, una vez finalizados, son validados técnicamente mediante lectura del código de barras y pasan al estado “Preparado”.

The screenshot shows the 'Módulo PASE' window with the title 'Farmis_Oncofarm. Preparación Asistida, Segura y Eficiente (PASE)'. It includes a date field for 'jueves, 12 de julio de 2012', a 'Lectura CB Paciente' field, and a summary table for 'Programados' and 'Elaborados'. Below is a main table with columns for NHC, Apellidos, Nombre, Ubicación, Tratamiento, C/D, N° Prep., T° Prep (hh:mm), and Elaborar.

		N° Ptes.	N° Prep.	T° (hh:mm)
Programados		11	29	1:37
Elaborados		54	97	1:39

NHC	Apellidos	Nombre	Ubicación	Tratamiento	C/D	N° Prep.	T° Prep (hh:mm)	Elaborar
[]	[]	[]	Externo	MTX-IM	1 / 1	1	0:05	Elaborar
[]	[]	[]	Externo	FOLFIRINOX	7 / 1	7	0:15	Elaborar
[]	[]	[]	Externo	FOLFOX-4	5 / 1	6	0:12	Elaborar
[]	[]	[]	Externo	TAX-sem	3 / 1	4	0:05	Elaborar
[]	[]	[]	Externo	GEM-CARBOvejiga	1 / 8	3	0:05	Elaborar

Figura 3.8. Pantalla de trabajo del módulo ePASE® (v. 2011.0.4.2).

3.4.3.2.3. Pantalla de preparación del tratamiento

La selección de un tratamiento determinado (manual o mediante lectura del DM de la Hoja de Preparación impresa) abre la ventana de “Preparación del Tratamiento” en la que se muestra el tratamiento prescrito y validado para dicho paciente y el conjunto de preparaciones parenterales del EFT susceptibles de preparación (figura 3.9).

A) IMAGEN DE LA PANTALLA DE PREPARACIÓN DEL TRATAMIENTO

1 Paciente: [Nombre] NHC: [NHC]

Sexo: **Mujer** Fecha Nac: **25/08/1951 (60 años)** Servicio: **ONCOLOGIA** UH: **HOSPITAL DE DIA** Cama: [Cama]

2 TRATAMIENTO

Protocolo	Preparaciones
FOLFOX-4	1/5 N° 228814 SODIO CLORU 50,0 ml DEQUANETASO 8,0 mg ONDANSETRIC 8,0 mg
	2/5 N° 228815 GLUCOSA 250,0 ml OXALIPLATIN 130,0 mg
	3/5 N° 228816 GLUCOSA 250,0 ml LEVOPOLDINAT 150,0 mg
	4/5 N° 228817 GLUCOSA 100,0 ml FLUOROURAC 590,0 mg
	5/5 N° 228818 INFUSOR LV: 1800,0 mg FLUOROURAC 194,0 ml GLUCOSA

3 HOJA DE PREPARACIÓN

P.Activo/Componente	Dosis/Vol. Total	Dosis	Modo de Operar	Volumen	Unid.	Presentación
GLUCOSA		250,0 ml		250,0 ml	1	FLEBOFLEX GLUCOSA GRIFOLS 5% 20 BOLSAS 250 ML
OXALIPLATINO	130,0 mg	40,2 mg		8,0 ml	R	OXALIPLATINO ACCORD VIAL 100MG/20ML (= 5 MG/ML)
	26,0 ml	89,8 mg		18,0 ml	1	OXALIPLATINO ACCORD VIAL 100MG/20ML (= 5 MG/ML)

Condiciones de Preparación:

DOBLE CONTROL: CÓDIGO DE BARRAS Y GRAVIMÉTRICO

4.a. Cualitativo

Leer: **OXALIPLATINO**

Lectura CB: [] No Leer

Presentaciones utilizadas
670697.CNA | OXALIPLATINO ACCORD VIAL 100MG/20ML (= 5 MG/ML) | |

4.b. Cuantitativo

Pesar: **OXALIPLATINO**

	Volumen	Dosis	%
Prescrito	26,0 ml	130,0 mg	100 %
Preparado	26,7 ml	133,7 mg	102,9 %

Pesada Actual: **306,97 g**

Pesada Correcta (Mezcla Concluida)

Volver a Preparar | Aceptar

B) ESTRUCTURA

- Identificación de datos del paciente** (nombre y apellidos, NHC, ubicación, fecha de preparación).
- Gráfico del estado de las mezclas.** Muestra las mezclas que componen el EFT con el siguiente código de colores:
 - Azul:** Mezcla en preparación.
 - Verde:** Mezcla preparada correctamente.
 - Naranja:** Mezcla preparada incorrecta.
 - Sin color: Pendiente de preparar
- Hoja de Preparación.** Se muestra el detalle de la preparación a realizar:
 - Dosis y volúmenes de vehículo y aditivo. Para facilitar la elaboración, PASE® asiste el cálculo del volumen teórico de medicamento a adicionar.
 - Nº de unidades de viales/restos o envases necesarios de cada componente.
 - Instrucciones técnicas de la preparación: modo de operar en caso de reconstitución de viales, extracción de volumen del vehículo.
 - Condiciones especiales de preparación: utilización de filtros 0,22 mcm, etc.
- Doble Control de Calidad.**
 - Cualitativo:** muestra el resultado de la lectura del DM de la presentación de cada componente
 - Cuantitativo:** muestra el resultado del control gravimétrico tanto del vehículo como del fármaco.

Figura 3.9. Pantalla de preparación del tratamiento del módulo ePASE® (v. 2011.0.4.2).

3.4.3.2.4. *Control de calidad durante la preparación asistida*

El Sistema ePASE® permite la integración de un control de calidad tecnológico durante el proceso de preparación, de forma adicional al control de calidad estándar, para interceptar EP a tiempo real. Este control tecnológico consiste en la **lectura de CB/DM** de las presentaciones utilizadas (de vehículo y fármaco) y el **control gravimétrico** del volumen de vehículo y dosis de fármaco preparados y es configurable por el usuario, de forma que la institución puede decir qué tipo de control habilitar y para qué componentes. Durante el proceso, el Sistema muestra en pantalla el resultado del control de calidad y, en caso de no conformidad, genera alertas visuales (*pop-ups*) que informan al preparador del tipo de error y de las acciones para su resolución.

A. Control cualitativo de los componentes de la preparación (vehículo y fármaco).

Este control se realiza, en nuestra UOF, mediante lectura del DM de las presentaciones, ya que este tipo de código, como se ha comentado, permite la trazabilidad de lote y caducidad, además del CN. Como la mayoría de presentaciones no disponía de este código en el acondicionamiento primario, fue necesario reetiquetarlas disponiendo los códigos en aquellas zonas que permitían una mejor lectura: en la base de los viales, en la parte inferior de las bolsas de SF 0,9% y en la parte superior de las bolsas de G5% (figura 3.10.).



Figura 3.10. Reetiquetado con DM de las presentaciones para el control de calidad cualitativo en la Unidad de Oncología Farmacéutica del Hospital Universitario Dr. Peset.

En la Figura 3.11 se muestran los resultados posibles del control y las ventanas emergentes (o *pop-ups*) asociadas.

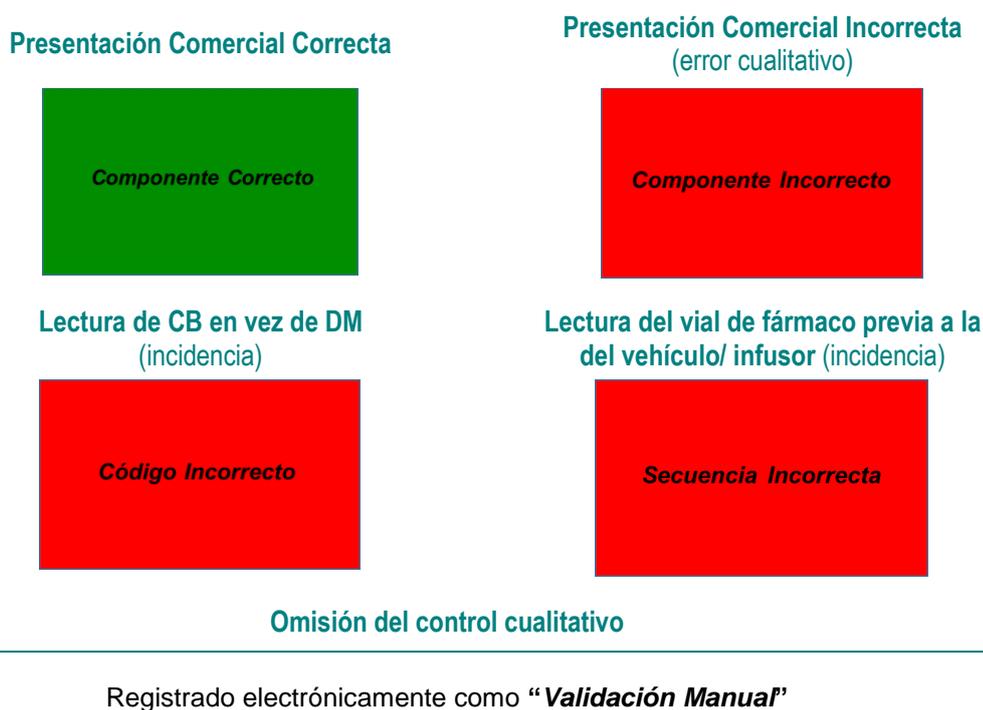


Figura 3.11. Resultados posibles del control de calidad mediante verificación de DM en ePASE® y *pop-ups* relacionados (v. 2011.0.4.2).

B. Control cuantitativo de los componentes de la preparación parenteral (volumen de vehículo y dosis de fármaco preparada).

Se realiza mediante control gravimétrico en 2 pasos sucesivos, tal y como se ha explicado en el apartado 3.4.1.2: pesada de la bolsa de vehículo para determinar el volumen existente, y pesada de la preparación una vez añadido el fármaco para, por diferencia de pesos, determinar la cantidad de fármaco preparado. En las preparaciones en jeringa o bolsa EVA (en las que el fármaco se administra sin dilución previa) o de infusores prellenados con glucosa, se pesa el continente de forma que su peso se utiliza como tara para poder determinar la cantidad de fármaco preparada, pero el sistema no lleva a cabo un control cuantitativo del continente.

El sistema, además, calcula la desviación porcentual que representan el volumen de vehículo (si procede) y la cantidad de fármaco preparados respecto a los prescritos y, en caso de ser superior al LT establecido (o máxima desviación porcentual permitida),

genera un mensaje de aviso. En caso de infradosificación de vehículo éste debe ser desechado, y si afecta a la cantidad de fármaco preparada, el sistema muestra el volumen de disolución a añadir. Cuando se detecta sobredosificación de vehículo, se muestra el volumen a retirar y, en el caso de sobredosificación de fármaco, se muestra el volumen de disolución a retirar (sólo en aquellas preparaciones acondicionadas en jeringa o bolsa EVA).

En cualquier caso, el Sistema siempre ofrece la posibilidad de “Aceptar” el resultado erróneo (si al validar el error el farmacéutico así lo considera) o de volver a elaborar la preparación.

La figura 3.12 muestra los resultados posibles para el control cuantitativo.

3.4.3.2.1. Pantalla de seguimiento o monitorización

Esta pantalla muestra el estado en que se encuentran cada una de las preparaciones que componen los tratamientos programados (figura 3.13). El código de colores informa sobre si la preparación se ha elaborado de forma correcta (verde), si se ha detectado alguna incidencia durante el proceso (naranja) o bien se encuentra en proceso de elaboración (azul) o pendiente de elaborar (sin color). De esta forma, el farmacéutico puede identificar visualmente aquella preparación en la que se ha generado una alerta de EP.

PESADA DE VEHÍCULO	PESADA DE LA PRERACIÓN FINAL	PESADA DE LA PRERACIÓN FINAL	PESADA DE LA PRERACIÓN FINAL	INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO
<p>Pesada Correcta</p>		<p>Pesada Correcta (Mezcla Concluida)</p>		<p>Desviación de volumen/ dosis DENTRO del LT establecido</p>
<p>Pesada Incorrecta. Producto Incorrecto o Dañado</p>		<p>Pesada Incorrecta. Añada Volumen</p>		<p>Desviación de volumen/ dosis POR DEBAJO del LT establecido (INFRADOSIFICACIÓN)</p>
<p>Pesada Incorrecta. Producto Incorrecto o Dañado</p>		<p>Pesada Incorrecta. Dosis Excedida</p>		<p>Desviación de dosis POR ENCIMA del LT establecido (SOBREDOSIFICACIÓN)</p>

Figura 3.12. Resultados posibles del control gravimétrico en ePASE® y pop-ups relacionados (v. 2011.0.4.2).

The screenshot displays the 'Farmis_Oncofarm. Preparación Asistida, Segura y Eficiente (PASE)' interface. At the top, it shows the date 'miércoles, 17 de abril de 2013'. Below this, there are tabs for 'Estado Preparación', 'Seguimiento Preparación', and 'Acerca de'. The main area is titled 'Paciente Preparaciones' and lists three patients with their respective medication preparations. Each preparation entry includes the drug name, theoretical dose, and actual weight.

Paciente	Preparación	Dosis Teórica	Peso Real
E.E. R-DansOx (C/24 LINEA) (U/L)	Prep:000-04		
	ZETUXIMAB	750,00 mg	76,76 g
	SODIO,CLORURO (ELECTRO)	250,00 ml	281,34 g
ITSLA (U/L)	Prep:000-06		
	SODIO,CLORURO (ELECTRO)	97,37 ml	114,80 g
	GEMCITABINA	2.000,00 mg	92,39 g
	Prep:000-03		
GLUCOSA	500,00 ml	548,97 g	
DIAPLATINO	200,00 mg	41,09 g	
CARBO-ETOP (U/L)	Prep:000-08		
	BERINGA		2,47 g
	METOTREXATO	12,00 mg	0,56 g
	CITABINA	30,00 mg	0 g
HIDROCORTISONA	30,00 mg	0 g	
Prep:000-03			
	SODIO,CLORURO (ELECTRO)	1.000,00 ml	1090,66 g
	ETOPOSIDO	180,00 mg	8,88 g

Figura 3.13. Pantalla de Seguimiento o monitorización de la preparación de ePASE[®] (v. 2011.0.4.2).

3.4.3.2.2. Explotación estadística de datos

El Sistema ePASE[®] permite la trazabilidad del proceso de preparación en cuanto a acciones realizadas, usuarios, fechas y horas de preparación y resultados del control de calidad tecnológico cuali/ cuantitativo, así como el análisis de esta información a través de estadísticas de alto valor para la mejora continua de la calidad asistencial y la seguridad del paciente. El sistema ofrece las siguientes estadísticas predefinidas (acotadas al período de tiempo establecido por el profesional) que pueden configurarse para añadir o quitar información según necesidad:

1. Control cualitativo:

- a. **Incidencias/ acciones.** Esta estadística muestra el total de preparaciones, por componente, que han dado como resultado *componente correcto*, *componente incorrecto*, *identificación omitida* o *código incorrecto* al verificar el medicamento mediante lectura de DM, permitiendo identificar aquellas preparaciones en las que se ha interceptado un posible EP cualitativo (componente incorrecto) o aquellas en las que se ha omitido el control de calidad (identificación omitida) (figura 8.1, anexo Ib).
- b. **Trazabilidad paciente/lote.** Muestra la relación de medicamentos y lotes utilizados en la preparación del tratamiento de cada paciente, lo que permite obtener una trazabilidad completa del medicamento desde su adquisición hasta

la dispensación al paciente y la identificación rápida y eficiente de pacientes afectados en caso de alerta sanitaria relacionada con determinados lotes (figura 8.2, anexo Ib).

2. Control cuantitativo:

- a. **Por preparación.** Muestra el resultado del control gravimétrico de cada componente (vehículo y fármaco) de las preparaciones elaboradas para cada paciente (peso y dosis prescritas y preparadas, desviación porcentual de la dosis preparada con respecto a la prescrita y resultado del control (aceptado o rechazado)), así como los LT inferior y superior establecidos y el usuario que elabora la preparación (figura 8.3, anexo Ib).
- b. **Por tiempo de exposición.** Muestra el número de preparaciones elaboradas por cada usuario en un tiempo determinado, así como el tiempo de exposición acumulado (en minutos), agrupado por meses. Esta estadística facilita el control del riesgo de exposición laboral de todos los profesionales involucrados en la preparación de QT parenteral (figura 8.4, anexo Ib).
- c. **Por tiempo de preparación.** Muestra el tiempo de preparación (en minutos) de las preparaciones elaboradas agrupadas por componente (figura 8.5, anexo Ib).

3.4.3.3. Certificación de la Calidad de Farmis-Oncofarm® y ePASE®

IMF, SL, empresa fabricante de Farmis-Oncofarm® cumple actualmente con las certificaciones en la Norma ISO: 9001 que aplica a los Requisitos de los Sistemas de Gestión de la Calidad, la Norma UNE-EN ISO 13485:2016 “Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios”, la Norma ISO 14001 “Sistema de Gestión Ambiental. Requisitos con orientación para su uso”, la Norma UNE 166.002 “Gestión de la I+D+i: Requisitos del Sistema de Gestión de la I+D+i” y la Norma UNE-EN ISO/IEC 27001:2017 “Tecnología de la información. Técnicas de seguridad. Sistemas de Gestión de la Seguridad de la Información. Requisitos.” Tanto Farmis-Oncofarm® como ePASE® están catalogados como producto sanitario según la Directiva Europea 2007/47/EC de productos sanitarios y cumplen la normativa UNE-EN ISO 13485:2003.

3.5. EVALUACIÓN DE LOS SISTEMAS ELECTRÓNICOS DE SOPORTE A LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PARENTERAL

Los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT constituyen tecnologías sanitarias con un valor añadido e impacto en la calidad asistencial potencialmente elevados, ya que, comparado con el proceso de preparación no asistido, permiten estandarizar el proceso, mejorar la seguridad del paciente, optimizar y aumentar la eficiencia operativa y asegurar la trazabilidad completa del proceso (en cuanto a usuarios, procesos, tiempos y resultados del control de calidad) (48).

Por otra parte, su adquisición e implantación representan una importante inversión de recursos económicos, tiempo y personal para la institución. En este sentido, al coste de adquisición, que suele ser elevado, se le suman los requerimientos para el desarrollo del proyecto de implantación, la integración e interoperabilidad con los sistemas de información y tecnologías preexistentes en la institución, y la inversión de tiempo en formación al personal para su adaptación al nuevo flujo de trabajo establecido (48).

En un escenario donde los recursos económicos son limitados, la decisión sobre la adquisición de esta tecnología y su selección entre las disponibles en el mercado, debe fundamentarse en criterios de **calidad asistencial**, como la **efectividad**, **seguridad clínica y técnica**, la **eficiencia** o la **satisfacción de los usuarios** en comparación con el proceso no asistido, soportados por la evidencia científica disponible.

A continuación, se revisan brevemente los aspectos teóricos relacionados con la evaluación económica de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT como tecnologías sanitarias para, posteriormente, revisar la evidencia disponible en la actualidad sobre su valor añadido.

3.5.1. Aspectos generales de la evaluación económica de las tecnologías sanitarias

La evaluación económica consiste en *el análisis comparativo de dos acciones alternativas en términos de costes y consecuencias* (102). Su finalidad es la optimización de los recursos mediante la selección de aquella alternativa que produzca el mayor beneficio con el menor consumo de recursos posible.

Existen dos componentes básicos en esta evaluación: la identificación, cuantificación, valoración y comparación de **costes** y **consecuencias** de las alternativas consideradas (102). Así, se considera que la evaluación es **completa** si se comparan los dos aspectos (costes y consecuencias) o **parcial** si sólo se compara una de ellas, tal y como se expone en la tabla 3.12.

Tabla 3.12. Clasificación de las evaluaciones económicas de las tecnologías sanitarias. Tomado de *Drummond y cols.* 2001 (102).

		¿Se examinan tanto los costes como las consecuencias de las alternativas examinadas?		
		NO		SÍ
¿Hay comparación entre dos o más alternativas?	NO	Se examinan sólo las consecuencias	Se examinan sólo los costes	2. EVALUACIÓN PARCIAL
		1.A EVALUACIÓN PARCIAL 1.B		
		Descripción del resultado	Descripción del coste	Descripción del coste-resultado
SÍ	SÍ	3.A EVALUACIÓN PARCIAL 3.B		4. EVALUACIÓN ECONÓMICA COMPLETA
		Evaluación de la eficacia o efectividad	Análisis del coste	

La evaluación económica de las tecnologías sanitarias sigue un método sistemático (101) a través de una serie de etapas, tal y como muestra la tabla 3.13:

Tabla 3.13. Etapas en la evaluación económica de las actuaciones sanitarias.

1. Establecer el objetivo del estudio:
 - a. Alternativas a comparar.
 - b. Variable respuesta.
 - c. Horizonte temporal.
 - d. Población de estudio.
 - e. Perspectiva del análisis.
2. Definir el tipo de análisis farmacoeconómico.
3. Medir y valorar las consecuencias de las alternativas comparadas.
4. Medir y valorar los recursos consumidos en cada alternativa.
5. Realizar los ajustes necesarios (temporales, etc.).
6. Analizar los resultados obtenidos:
 - a. Análisis incremental basal.
 - b. Análisis de sensibilidad.
7. Establecer las conclusiones finales

- 1. Objetivo del estudio.** El primer paso consiste en formular la pregunta que se pretende resolver con la evaluación económica, para lo que es necesario especificar:
 - Las alternativas que son objeto de evaluación.
 - Las variables respuesta con las que se pretende medir los efectos.
 - El horizonte temporal del análisis, o período durante el cual se van a valorar los efectos sobre la salud y recursos de las alternativas y que debe englobar todas las consecuencias importantes y diferenciales entre las alternativas.
 - La población del estudio sobre la que se valorarán los efectos.
 - La perspectiva del análisis en función de la cual se identificarán los costes y consecuencias. En general, se recomienda la perspectiva social, por ser la más amplia, al incluir todos los beneficios y costes independientemente de quien los reciba. Sin embargo, en muchas ocasiones se emplea el punto de vista del paciente como receptor del servicio o del Sistema Sanitario como proveedor del servicio. En estos casos, en el cálculo de los costes no se incluyen todos los recursos utilizados por el paciente, sino aquellos financiados por la entidad desde cuyo punto de vista se hace el análisis.

2. Tipos de análisis económico. En función de la medida de las consecuencias, existen cuatro tipos de evaluaciones económicas completas (203):

- **Análisis de minimización de costes.** Se utiliza cuando se demuestra que las consecuencias de las alternativas comparadas son iguales o equivalentes para pacientes similares, en cuyo caso es suficiente con comparar únicamente los costes de las distintas alternativas. Los resultados se expresan en términos monetarios y se debe elegir la opción más barata. Cuando no se demuestra que las consecuencias son equivalentes y sólo se analizan los costes, estamos ante una evaluación parcial llamada análisis de costes.
- **Análisis coste-efectividad.** En este tipo de análisis se compara, para cada alternativa, los costes expresados en términos monetarios, y las consecuencias en las unidades clínicas más adecuadas (unidades naturales o físicas).
- **Análisis coste-utilidad.** En este tipo de evaluación, las consecuencias se estiman en unidades que integran la cantidad y la calidad de vida. La unidad más utilizada son los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC, o en inglés QALY), en la que se ponderan los años de vida por su valor de utilidad que refleja la preferencia de los pacientes por ese estado de salud como una medida de la calidad de vida. La utilidad de cada estado de salud tendrá un valor entre 0 y 1, representando 0 generalmente a la muerte y 1 al mejor estado de salud imaginable.
- **Análisis de coste-beneficio.** En este caso se intenta valorar las consecuencias en términos monetarios, para hacerlas comparables con los costes. Constituye el tipo más amplio de evaluación, ya que permite discernir si las consecuencias beneficiosas de la tecnología justifican sus costes.

La tabla 3.14 esquematiza los diferentes tipos de evaluaciones económicas completas.

Tabla 3.14. Medición de costes y consecuencias en las evaluaciones económicas completas. Tomado de *Drummond MF y cols. 2001 (204)*.

Tipo de estudio	Medición/valoración de los costes en ambas alternativas	Identificación de las consecuencias	Medición valoración de las consecuencias
Análisis de minimización de costes	Euros	Idénticas en todos los aspectos relevantes	Ninguna
Análisis coste-efectividad	Euros	Efecto único de interés, común a ambas alternativas, pero logrado en distintos grados	Unidades naturales (años de vida ganados, días de incapacidad ahorrados, mm de presión arterial reducidos, etc...)
Análisis coste-utilidad	Euros	Efecto único o efectos múltiples, no necesariamente comunes a ambas alternativas	Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
Análisis coste-beneficio	Euros		Euros

3. **Valoración de las consecuencias.** Las consecuencias para la salud incluidas en los análisis económicos pueden ser de dos tipos:

- los efectos clínicos o sanitarios, medidos en unidades físicas.
- la calidad de vida, consecuencia subjetiva que se mide generalmente como utilidades que expresan las preferencias de los individuos por diferentes estados de salud.

4. **Recursos consumidos.** Los costes relevantes para la evaluación se clasifican en:

- **Costes directos.** Son los costes relacionados directamente con los servicios sanitarios. A su vez se clasifican en costes sanitarios, relacionados con el medicamento, la tecnología sanitaria y la atención sanitaria, y los costes no sanitarios, que son los recursos consumidos fuera del sistema sanitario derivados de la intervención-enfermedad pero sin relación médica e incluyen cualquier coste directo para el paciente o familiares como el transporte al hospital, servicios sociales, desplazamientos del paciente, etc. Este tipo de costes también se clasifican en fijos, si se mantienen constantes independientemente del volumen de actividad, y variables, si varían dependiendo del número de unidades producidas.
- **Costes indirectos.** Los costes indirectos sanitarios son los servicios sanitarios consumidos en los años de vida ganados como consecuencia de la intervención, es decir, se trata de costes futuros como consecuencia del aumento de supervivencia. Los costes indirectos no sanitarios, son los costes relacionados con los cambios en

la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo o de actividad productiva aunque no sea remunerada.

Los costes incluidos dependerán de la perspectiva del análisis. Así, si es la del sistema sanitario se incluirán los costes directos para el sistema sanitario, si es la de la sociedad será necesario incluir los costes directos sanitarios y no sanitarios para la sociedad así como los costes indirectos. Si el objetivo del análisis es únicamente realizar una evaluación económica entre varias alternativas identificadas, será suficiente con recoger los costes diferentes entre ambas.

5. Ajustes temporales (205):

- **Homogenización o capitalización de costes en el pasado.** Sirve para expresar los costes del pasado en términos del presente considerando la inflación acumulada desde el momento en que se obtuvo la información hasta la actualidad a través del Índice de Precios al Consumo (IPC) (206).
- **Actualización o descuento de los recursos futuros** a largo plazo (en general los que ocurren en un período posterior a un año). Generalmente, la evaluación económica se realiza antes de tomar la decisión de asignación de recursos, por lo que los costes y consecuencias relevantes de la aplicación de las diferentes alternativas se producirán en el futuro. Para trasladar costes del futuro a tiempo real se calcula el valor actual (VA) en función de la denominada tasa de descuento (ecuación 3.6). Se recomienda utilizar tasas de descuento del 0 a 5% (207).

$$VA = \frac{X}{(1+r)^n}$$

Ecuación 3.6

VA= valor actual; X= cantidad de dinero en el momento actual; n=número de años; r=tasa de descuento en tanto por uno

6. Análisis de los resultados obtenidos.

- **Análisis incremental basal.** Para poder comparar ambas alternativas, es necesario examinar los costes adicionales que la tecnología evaluada impone sobre otra, frente a los efectos, beneficios o utilidades que genera. Así, en el análisis coste-efectividad la comparación de costes y efectos entre dos alternativas da lugar al **coste-efectividad incremental** que no es sino el coste adicional de una alternativa (A) respecto a otra (B) por unidad de efectividad adicional (ecuación 3.7) (208).

$$\text{Coste Efectividad Incremental (CEI)} = \frac{\text{Coste}_A - \text{Coste}_B}{\text{Efectividad}_A - \text{Efectividad}_B}$$

Ecuación 3.7

El **plano coste-efectividad** (figura 3.14) permite visualizar el resultado de la comparación para la toma de decisiones. En el eje horizontal se representa la diferencia de efectos entre la tecnología evaluada (A) y la de referencia (B); y en el vertical los costes. De estar el punto A en los cuadrantes II o IV, la elección está clara. En el cuadrante II, la tecnología evaluada es dominante por ser más efectiva y menos costosa. En el IV, ocurre lo opuesto. En los cuadrantes I y III, la elección depende del máximo ratio coste-efectividad que estemos dispuestos a aceptar. La pendiente de la línea BA aporta dicho ratio (209).

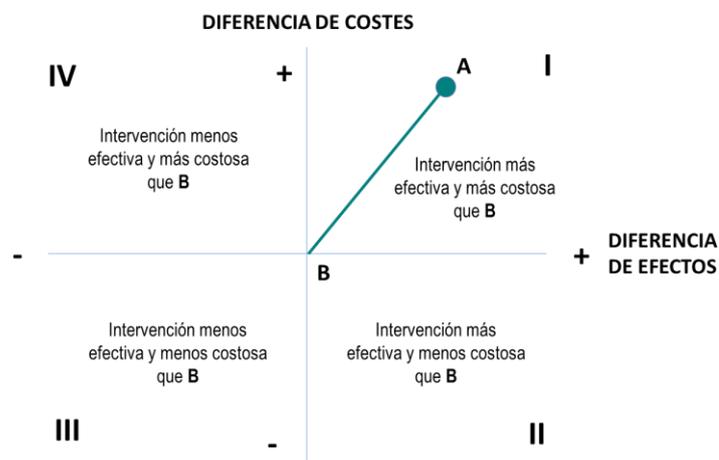


Figura 3.14. Plano de coste-efectividad de dos alternativas (A y B). Adaptado de *Drummond y cols.* 2002 (209)

- **Análisis de sensibilidad.** El análisis de sensibilidad trata de valorar el impacto que tienen las variaciones de las variables más relevantes en el resultado final del estudio. Las conclusiones se consideran robustas si las modificaciones realizadas en las variables no producen un cambio en los resultados (208).

Los análisis de sensibilidad pueden ser **determinísticos**, si se modifica cada variable por separado, en un rango fijo de valores, o **probabilísticos**, si se modifican todas las posibles variables que pueden cambiar a la vez en todo su posible rango de valores (emplean distribuciones de probabilidad) (210).

Los análisis de sensibilidad determinísticos pueden ser, a su vez, **univariantes**, cuando se modifica el valor de una variable únicamente o **multivariantes** si se modifica el valor de varias variables simultáneamente. Habitualmente se emplean los valores extremos, los intervalos de confianza o la distribución de probabilidad de los posibles valores de las variables principales o más influyentes en el resultado, como los costes más importantes, los datos de efectividad o la tasa de descuento elegida. Los rangos de variación de las variables también pueden obtenerse de la revisión sistemática de la literatura, por consenso entre expertos, o a criterio propio en un porcentaje que se considere adecuado (208,210).

El **diagrama de tornado** es un gráfico de barras que permite visualizar como afecta el cambio de cada variable al valor CEI calculado. Las variables se muestran ordenadas de mayor a menor incertidumbre asociada, de esta forma se identifican aquellas que mayor incertidumbre generan y por tanto, deben tenerse en cuenta en la toma de decisiones (208,210).

3.5.2. Evidencia científica actual del valor añadido de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de quimioterapia parenteral

Debido a su reciente desarrollo, la evidencia científica que respalda el **valor añadido** de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación es todavía limitada en algunas dimensiones, especialmente en referencia al análisis de la relación entre resultados en salud y coste de la inversión. Muchas de las decisiones de adquisición, se basan en supuestos beneficios que a menudo no han sido suficientemente contrastados. Términos como “mejora de la calidad de la atención al paciente” o “mejora la eficiencia” son utilizados como justificación para su adquisición sin disponer de resultados detallados de su funcionalidad en la práctica asistencial, a menudo difíciles de medir y anticipar previamente a su implementación, lo que entraña dificultades para conseguir las mejoras esperadas en el proceso a corto, medio y largo plazo (211).

Los *software* que soportan estos sistemas se encuentran en la actualidad ante un vacío legal fruto de la controversia sobre su clasificación como **productos sanitarios** según el marco regulatorio establecido en la Directiva Europea 2007/47/EC relativa a los productos sanitarios (212). Esta controversia ha sido resuelta en el nuevo Reglamento Europeo 2017/745 de productos sanitarios (213), que entrará en vigor el 20 de mayo de 2020, y que establece su consideración como tales. Como consecuencia, y de conformidad con la Directiva Europea 2007/47/EC, será obligatorio la obtención del “mercado CE” para su comercialización en la Comunidad Europea. Este mercado constituye un sistema de certificación que garantiza que el producto cumple con los estándares de calidad y seguridad establecidos en la normativa, entre los que se encuentran la verificación y validación de los productos e implica:

- La validación de la tecnología de acuerdo a la UNE-EN 62304:2007/A1 sobre *software* de dispositivos médicos. Procesos del ciclo de vida del *software* (214).
- La definición de un análisis del riesgo y recopilación de evidencia de los beneficios clínicos de utilizar el *software* en su uso previsto según el estándar ISO 14971:2019 sobre Gestión de Riesgos de Productos Sanitarios (215); la Norma IEC/TR 80002-1: 2009 sobre Productos Sanitarios-Parte 1: Guía para la aplicación de la Norma ISO 14971 a los *softwares* de dispositivos médicos (216) y la Guía Europea MEDDEV 2.7/1 rev.4 de Investigación Clínica para Fabricantes y Organismos Notificados (217).

No obstante, en el momento actual y hasta la entrada en vigor del Reglamento Europeo 2017/745, los proveedores no están obligados a la obtención del marcado CE en tanto no se consideren producto sanitario, lo que limita la evidencia objetiva que aporta el fabricante sobre si el *software* se ajusta a las necesidades del usuario, sobre sus usos previstos y los beneficios clínicos que aporta. Como consecuencia, la evidencia objetiva del valor añadido de estas tecnologías es aportada habitualmente por los usuarios de las mismas una vez se ha incorporado la tecnología en el ámbito asistencial.

3.5.2.1. Seguridad del paciente

El concepto de efectividad en los sistemas electrónicos de soporte a la preparación hace referencia a los beneficios obtenidos de su aplicación en condiciones de práctica habitual, y abarca el espectro de posibles efectos beneficiosos. Uno de los más importantes es la reducción de EP gracias a la integración de controles de calidad tecnológicos. Así pues, la efectividad del control tecnológico en la interceptación de EP y la **seguridad del paciente** son dos conceptos que van de la mano al evaluar el impacto de estos sistemas en la calidad asistencial.

Pero esta mejora en la seguridad del paciente no sólo es debida al aumento de la capacidad de interceptación de EP, sino también a la posibilidad de análisis de los resultados obtenidos en el control de calidad a través de la explotación estadística de los registros almacenados por el sistema. Esto permite conocer la variabilidad con la que se trabaja y la prevalencia, tipología y magnitud de los EP interceptados, e identificar factores de riesgo asociados a su aparición. El análisis de esta información permite definir las acciones que se consideren oportunas para mejorar la seguridad del paciente.

Por otro lado, aunque la tecnología fue creada con el objetivo de mejorar la seguridad del paciente, su utilización no está exenta de riesgos. Los nuevos modos de fallo que se generan con la integración de la tecnología en el proceso de preparación y un uso inadecuado de la misma son fuentes de error y ponen en riesgo la seguridad del paciente. Por tanto, el conocimiento y gestión proactiva de estos riesgos resultan cruciales para mantener la calidad asistencial del proceso de preparación de QT asistido.

A. Reducción en la incidencia de Errores de Preparación

Diversos estudios, han demostrado la efectividad de los controles de calidad tecnológicos que integran estos sistemas en la interceptación de EP de QT parenteral, tanto de errores cualitativos mediante verificación de CB/DM (51) como de errores cuantitativos mediante gravimetría (39,42).

No obstante, apenas hay evidencia de la efectividad comparada del control de calidad tecnológico integrado en un sistema electrónico de soporte a la preparación, con el control de calidad estándar (no tecnológico) del proceso de preparación no asistido basado en métodos visuales y semicuantitativos. Hasta la fecha, en el ámbito de la QT parenteral disponemos de un estudio observacional retrospectivo (26), que demuestra la mayor efectividad del control de calidad tecnológico (verificación mediante lectura de CB y gravimetría) frente al no tecnológico (verificación visual y recuento de viales semicuantitativo). En ámbitos más amplios, como la preparación estéril, también se ha demostrado la mayor efectividad de la preparación asistida, aunque, igualmente son estudios de baja calidad (pre-post implantación) (218). Según nuestro conocimiento, hasta la fecha no ha sido publicado ningún estudio experimental aleatorizado.

Las características de los estudios y los resultados encontrados se muestran la tabla 3.15.

Tabla 3.15. Resultados de efectividad de los controles de calidad tecnológicos integrados en sistemas de soporte a la preparación de quimioterapia parenteral.

AUTOR, AÑO (Referencia)	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	SISTEMA DE SOPORTE A LA PREPARACIÓN	CONTROL DE CALIDAD		N	EP interceptados	
				Cualitativo	Cuantitativo		Cualitativos N (%)	Cuantitativos N (%)
ESTUDIOS CONTROLADOS								
<i>Reece KM y cols.</i> 2016 (26)	Observacional retrospectivo	12 meses	BD-Cato®	GC: Método visual GE: Verificación por CB	GC: Método semicuantitativo GE: Gravimetría (LT= 5% ó 4-10 % (si volumen < 2 g)	GC: 51.037 CE: 15.843	GC: 17 (0,03%) GE:292 (1,84 %)	GC: 11 (0,02%) GE:834 (5,26%)
ESTUDIOS NO CONTROLADOS								
<i>Fariols A y cols.</i> 2013 (40)	Observacional retrospectivo	12 meses	ISISH®	Verificación por voz	Gravimetría LT=5% LT= 7,5 % (bajos volúmenes)	27.172	-	144 (0,53%)
<i>Casado Abad MG</i> 2017 (51)	Observacional retrospectivo	48 meses	ePASE®	Verificación mediante lectura de DM	-	29.272 (viales + vehículos)	244 (0,83%)	-
<i>Terkola R y cols.</i> 2017 (42)	Observacional retrospectivo multicéntrico	48 meses	BD-Cato®	-	Gravimetría LT=2,5% - 6 % (según centro) LT=3,5-30 % (bajos volúmenes)	759.060	-	59.889 (7,89%*) (5,65% - 16,37% según centro)

Abreviaturas: CB= código de barras; DM= *data-matrix*; GC= grupo control; GE= grupo experimental; LT= límite de tolerancia o máxima desviación permitida en la dosis de fármaco preparada respecto a la prescrita, medida mediante gravimetría

B. Riesgos asociados a su uso

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el uso de las tecnologías no está exento de riesgos. Así, la verificación mediante lectura de CB/DM, puede dar lugar a nuevas fuentes de error, como son los errores en el reetiquetado en el caso de que sea necesario. En la televalidación, las imágenes de baja calidad pueden impedir la correcta validación del proceso por parte del farmacéutico. En el caso de la gravimetría, una técnica incorrecta de pesada o un error en la información de parámetros básicos como la densidad o la concentración pueden dar lugar a resultados incorrectos no reales. Así mismo, el éxito de la integración en la tecnología en el ámbito asistencial depende en gran medida de una correcta interacción con el usuario. Incidencias tecnológicas como la imposibilidad de leer un CB (por fallo del escáner o baja calidad en la impresión del CB), o el fallo de conexión de la balanza con el sistema de soporte electrónico, pueden derivar en la omisión del control de calidad tecnológico (51,59,60).

Por este motivo, la validación de las nuevas tecnologías en el ámbito asistencial en el que son implantadas constituye una práctica de seguridad indispensable para asegurar que la calidad del proceso no resulta comprometida.

El conocimiento de estos riesgos obliga a elaborar un plan de gestión proactiva, para el cual se cuenta con herramientas como el **Análisis Modal de Fallos Efectos** (AMFE), que permite identificar aquellos modos en los que falla el proceso y ponderarlos en base al riesgo asociado para después priorizar acciones de mejora (61). Sin embargo, a día de hoy, no se ha publicado ningún AMFE focalizado específicamente en los modos de fallo que introduce esta tecnología en la preparación de QT, cuyos resultados podrían ser útiles en el diseño de los programas de implantación de estos sistemas de soporte.

3.5.2.2.Eficiencia

En cuanto a la eficiencia, esto es, a la relación entre el coste y las consecuencias de la preparación de QT asistida, en comparación con el proceso no asistido, la evidencia también es insuficiente. A pesar de ser una variable básica en la toma de decisiones, actualmente no se dispone de estudios farmacoeconómicos que la evalúen adecuadamente. Existen publicadas valoraciones parciales del impacto en los recursos disponibles, en las que se muestra un descenso en los tiempos de preparación y validación farmacéutica (26,44) o los costes laborales ahorrados derivados de esta reducción (26) (tabla 3.16). No obstante, no disponemos de evaluaciones económicas completas que puedan responder a aspectos de especial relevancia, como son el coste adicional por preparación, o por interceptar un EP más respecto a la preparación no asistida.

Tabla 3.16. Resultados publicados relacionados con el consumo de recursos de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación.

AUTOR, AÑO (Referencia)	SISTEMA DE SOPORTE A LA PREPARACIÓN	RESULTADOS RELEVANTES
<i>Reece KM y cols.</i> 2016 (26)	BD-Cato®	Tiempo de preparación (minutos) GC: 9,2 ± 6,9 vs GE: 6,0 ± 4,3 Tiempo de validación farmacéutica (minutos) GC: 3,17 vs GE: 2,0 ± 0,78 Costes ahorrados preparación asistida vs no asistida Costes sanitarios= 158.000 \$/año: - directos= 110.628 \$/año - indirectos= 47.430 \$/año
<i>Roberts PA y cols.</i> 2018 (44)	BD-Cato®	Tiempo de preparación (segundos) GC: 445 (IC95 % 273-555) vs GE: 359 (IC95% 247-497) Tiempo de validación farmacéutica (segundos) GC: 45 (IC95% 32-68) vs GE: 19 (IC95% 14-39)

Abreviaturas: GC= grupo control; GE= grupo experimental

3.5.2.3.Satisfacción de los usuarios

La satisfacción de los usuarios de una tecnología es un componente clave de la calidad asistencial. La evaluación de los aspectos que valoran permite conocer cuál es el valor añadido de la tecnología implantada para el usuario e identificar debilidades del sistema que deben ser abordadas por la propia organización así como por el proveedor de la tecnología en futuras actualizaciones. Dicha información resulta, por tanto, de gran utilidad en la toma de decisiones.

No obstante, esta información es, a día de hoy, limitada. Varios estudios han investigado las percepciones de profesionales y pacientes y han demostrado una elevada satisfacción con la implantación de un sistema de trazabilidad con CB (51) o del control gravimétrico (44) integrados en un sistema electrónico de soporte a la preparación. La información aportada aborda las percepciones de satisfacción global y mejora en la seguridad del paciente, impacto en la velocidad de preparación o aspectos humanísticos como la percepción subjetiva de mayor seguridad en el trabajador (tabla 3.17). Sin embargo, no se dispone de información de otros aspectos relevantes como la valoración de la usabilidad de los sistemas (diseño y funcionalidad), la valoración subjetiva de otros aspectos de la calidad (como la estandarización y mejora de la técnica de preparación, la generación de la trazabilidad, la percepción de eficiencia) y en el ámbito humanístico, la valoración de aspectos negativos relacionados con la interacción usuario – tecnología, como la ansiedad asociada a los fallos del sistema o a la fatiga electrónica.

Tabla 3.17. Resultados publicados relacionados con la satisfacción del usuario con los sistemas electrónicos de soporte a la preparación.

AUTOR, AÑO (Referencia)	SISTEMA DE SOPORTE A LA PREPARACIÓN	RESULTADOS RELEVANTES
<i>Casado Abad MG</i> 2017 (51)	ePASE®	<p>Satisfacción de los pacientes (n=138)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 71,7% de los pacientes entrevistados consideran que el sistema ofrece una seguridad total. <p>Satisfacción del equipo de enfermería del Servicio de Farmacia (n=7)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ventajas: incremento en la seguridad del paciente (71,4%), de la percepción subjetiva de seguridad (28,8%) - Inconvenientes: lentitud (85,7%), fallos de funcionamiento (71,4%) <p>Satisfacción de los auxiliares de farmacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ventajas: incremento en la seguridad del paciente (73,3%) - Inconvenientes: lentitud (20,0%), fallos de funcionamiento (20,0%)
<i>Roberts PA y cols.</i> 2018 (44)	BD-Cato®	<p>Satisfacción del equipo de enfermería del Servicio de Farmacia (n=32)</p> <p>En comparación con la preparación no asistida, aumenta el nivel de acuerdo entre la fase pre y post implantación con los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La preparación gravimétrica es más precisa que la volumétrica - La preparación asistida es más rápida. Percepción positiva de mayor rapidez a los 90 días postimplantación, pero no en el período inmediato (30 días). - Preferencia del método gravimétrico sobre el volumétrico a los 90 días, pero no a los 30 días.

En definitiva, la falta de evidencia científica sobre el valor añadido de los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT, unido a la necesidad de evaluar esta nueva tecnología frente al estándar de práctica en nuestro ámbito asistencial nos ha llevado a realizar este estudio. Con él se pretende aumentar el grado de conocimiento en aquellos aspectos relevantes para la toma de decisiones como son su impacto en las distintas dimensiones de la calidad asistencial: efectividad (seguridad del paciente), eficiencia y satisfacción de los profesionales en el ámbito asistencial.

CAPÍTULO 4: MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El proyecto de investigación se desarrolló en la UOF del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, un hospital de tercer nivel, perteneciente a la red pública de la *Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana*, y que atiende a un área de salud de 380.000 habitantes (219).

El centro cuenta con 535 camas de hospitalización. Para la atención al POH, dispone de una Unidad Clínica de Oncohematología, dotada con una Unidad de Hospitalización (29 camas) y un Hospital de Día (21 puestos de administración), así como de una UOF, integrada en la Unidad de Terapia Parenteral del SF. A su vez, la UOF está dotada de una sala blanca para la preparación de tratamientos estériles no peligrosos y dos CSB-II (1 o principal y 2 o de refuerzo) para la preparación de tratamientos estériles y peligrosos (figura 4.1).



Figura 4.1. Plano de la Unidad de Oncología Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset.

En cuanto a recursos humanos, la UOF, en el momento de la realización de este trabajo de investigación, contaba con un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria y un farmacéutico interno residente de 2º año, 3 turnos fijos de enfermería para la CSB-II 1 (08:00-10:30 h, 10:31-13:00 h y 13:31-15:00 h), y un turno opcional para la CSB-II 2 a las 11:00 h en caso de alta carga asistencial; un técnico auxiliar de farmacia y una farmacéutica coordinadora de calidad (220). Las principales actividades y responsabilidades del personal se muestran en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Principales actividades y responsabilidades de los profesionales de la Unidad de Oncología Farmacéutica del Hospital Universitario Dr. Peset.

PROFESIONAL	PRINCIPALES ACTIVIDADES Y RESPONSABILIDADES
Farmacéutico especialista Residente R2	<ul style="list-style-type: none"> - Gestión de la UOF y formación del personal. - Gestión y soporte clínico a los servicios clínicos, Hospital de Día y Unidades de Hospitalización. - Validación clínica de la prescripción y validación técnica del tratamiento de QT y soporte preparado. - Consulta en la Unidad de Pacientes Externos para la validación, dispensación del tratamiento oncohematológico y/o soporte y Atención farmacéutica al POH (12:30-14:30).
Enfermería	<ul style="list-style-type: none"> - Elaboración de las preparaciones de los tratamientos oncohematológicos en las CSB-II. - Gestión de restos de especialidades farmacéuticas, actividad compartida con el técnico auxiliar de farmacia.
Técnico Auxiliar de Farmacia	<ul style="list-style-type: none"> - Impresión de la hoja de preparación y etiquetas - Acondicionamiento inicial de la preparación de tratamientos de oncohematológicos y de soporte. - Gestión de los almacenes de medicación exclusivos de antineoplásicos, así como de vehículos y material fungible. - Gestión compartida con enfermería de restos. - Tareas de limpieza.
Coordinadora de calidad	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorización del PFT del POH en el UOF. - Verificación del buen funcionamiento del Sistema de Gestión de la Calidad.

Abreviaturas: CSB-II= cámara de seguridad biológica clase II; PFT= proceso farmacoterapéutico; POH= paciente oncohematológico; QT= quimioterapia; UOF= Unidad de Oncología Farmacéutica

Tanto la UOF como la Unidad de Oncología Médica se certificaron en el SGC de la Norma ISO 9001 en el año 2008 para la “Gestión de la Farmacoterapia Oncológica soportada en sistemas de información: prescripción, validación, preparación, dispensación y administración”. Dicha certificación es renovada cada 3 años.

4.2. DISEÑO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

El proyecto presentado se desarrolló en tres fases cuya cronología y objetivos se muestran en la figura 4.2.

El inicio de la preparación de QT asistida por ePASE® tuvo lugar en octubre del año 2011. Se estableció una etapa de *Pilotaje Inicial* de 15 meses de duración, para el aprendizaje progresivo y normalización del nuevo modelo de trabajo. Una vez transcurrida esta etapa, en enero del año 2013, se inició el período de investigación que conforma el proyecto presentado, finalizado en abril del año 2014.

En una *Primera Fase* (enero-marzo 2013) se validó la tecnología implantada en el ámbito asistencial. Se determinó la validez interna del control de calidad tecnológico para la interceptación de errores de preparación y se analizaron las debilidades del sistema tecnológico y los riesgos potenciales asociados a su uso.

En una *Segunda Fase* (abril-21 de noviembre de 2013) se estudió la calidad del proceso de preparación asistido tanto en relación a la seguridad del paciente, a través del análisis de la variabilidad asociada al proceso y de la determinación de la prevalencia, tipología y factores de riesgo de los errores de preparación interceptados; como en relación a la seguridad del manipulador, a través de la medida del tiempo de exposición a antineoplásicos durante la preparación. Este análisis fue posible gracias a la explotación de los resultados del control de calidad tecnológico del proceso de preparación asistido.

En la *Tercera Fase* (22 de noviembre de 2013-30 de abril de 2014) se cuantificó el valor añadido que representa la integración de la tecnología en el proceso de preparación de QT. Se estudió la efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar de las preparaciones y se investigó la calidad percibida por los profesionales usuarios de la tecnología.

A continuación, se describe la metodología utilizada en el desarrollo de las distintas fases del proyecto.

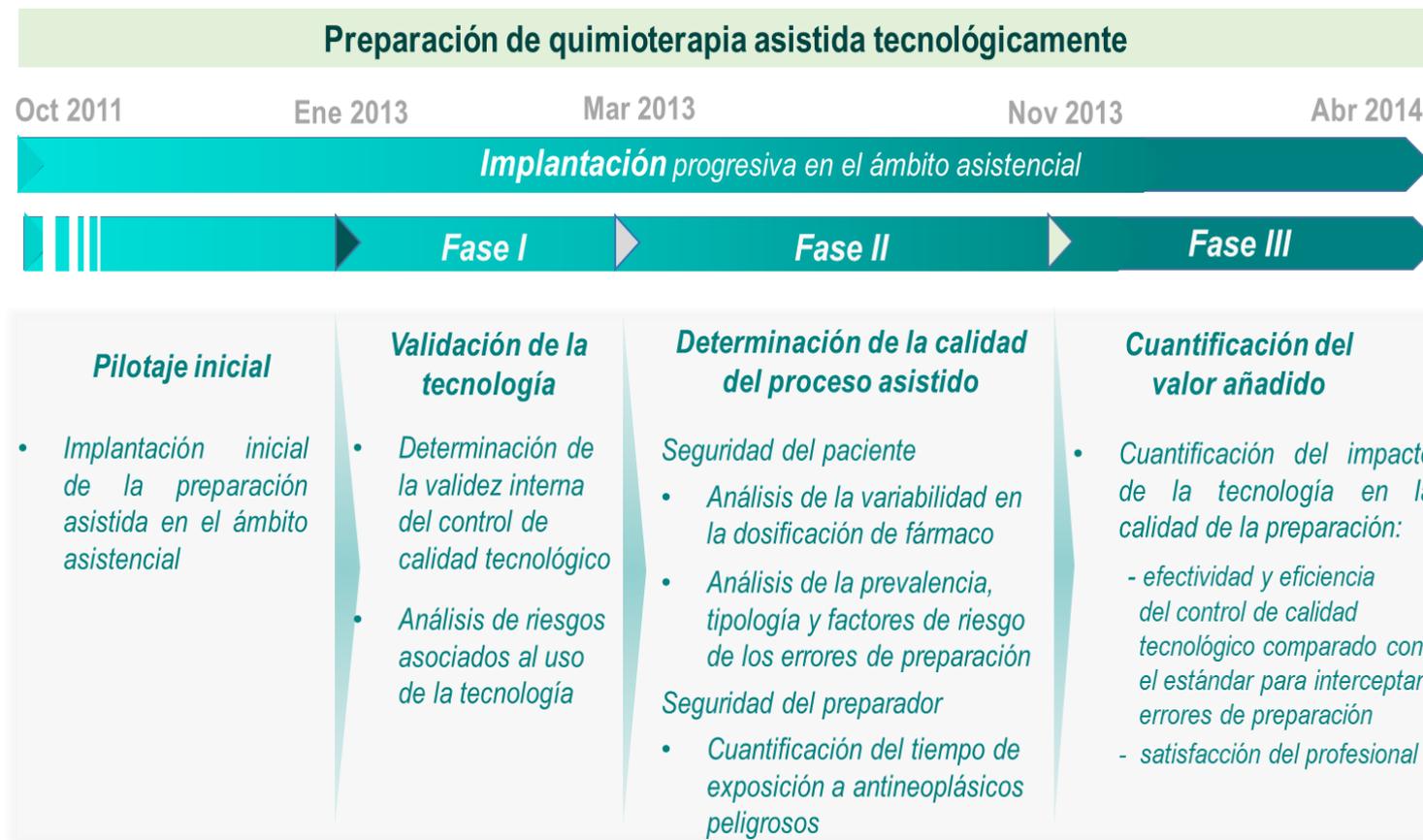


Figura 4.2. Fases de desarrollo del proyecto de investigación y objetivos de las mismas.

4.3. ASPECTOS ÉTICOS

La realización de este proyecto de investigación fue autorizada previamente por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset, el 24 de julio del año 2013 (anexo IIa). Se llevó a cabo respetando las Normas de Buena Práctica Clínica (221), la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (222) y asegurando el cumplimiento de las normas éticas y legales establecidas en la Declaración de Helsinki (223) y sus posteriores revisiones.

Dado que la población objeto de estudio la constituyeron las preparaciones parenterales de QT, no se solicitó el consentimiento informado de los pacientes a los cuales se prescribió el tratamiento.

Toda la información recogida fue tratada con estricta confidencialidad, de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de datos digitales (224). No se recogió información sensible relacionada con el paciente (NHC, nombre y apellidos). El análisis de las características sociodemográficas de los pacientes incluidos y de su enfermedad se llevó a cabo a partir de una base de datos disociada, sin datos identificativos de los pacientes.

4.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La muestra de estudio la formaron las preparaciones para administración parenteral de antineoplásicos y fármacos de soporte elaborados en las CSB-II 1 y 2 de la UOF, para el tratamiento oncoespecífico de los pacientes diagnosticados de neoplasia maligna, en el período comprendido entre octubre 2011 y abril 2014.

4.4.1. Criterios de inclusión generales

Se incluyeron las preparaciones de los fármacos enumerados en la tabla 4.2. Las características de las especialidades farmacéuticas así como del material fungible utilizado en la preparación de QT parenteral se especifican en las tablas 8.4–8.7 del anexo IIb de esta memoria.

Tabla 4.2. Fármacos incluidos en el control de calidad tecnológico.

Fármacos de soporte		
1. Levofolinato	2. MESNA	3. Metilprednisolona
Fármacos antineoplásicos		
1. Actinomicina-D	20. Daunorubicina	39. Mitomicina-C
2. Aflibercept	21. Denosumab	40. Mitoxantrona
3. Alemtuzumab	22. Docetaxel	41. Obinutuzumab
4. Azacitidina	23. Doxorubicina	42. Ofatumumab
5. Bendamustina	24. Doxo liposomal	43. Oxaliplatino
6. Bevacizumab	25. Doxo lip. pegilada	44. Paclitaxel
7. Bleomicina	26. Epirubicina	45. Panitumumab
8. Bortezomib	27. Eribulina	46. Pemetrexed
9. Brentuximab-vedotin	28. Etopósido	47. Pentostatina
10. Busulfan	29. Fludarabina	48. Rituximab
11. Carboplatino	30. Fluorouracilo (5-FU)	49. Temsirólimus
12. Carmustina	31. Gemcitabina	50. Topotecan
13. Cetuximab	32. Idarubicina	51. Trabectedina
14. Cisplatino	33. Ifosfamida	52. Trastuzumab
15. Ciclofosfamida	34. Interferon alfa 2-b	53. Vinblastina
16. Cladribina	35. Ipilimumab	54. Vincristina
17. Citarabina	36. Irinotecan	55. Vinflunina
18. Citarabina lip	37. Melfalan	56. Vinorelbina
19. Dacarbazina	38. Metotrexato	

4.4.2. Criterios de exclusión generales

Debido a limitaciones del propio proceso de preparación, así como de la tecnología utilizada, se excluyeron de la población de estudio:

- Preparaciones de fármacos en los que no es posible asignar un valor de densidad lo que imposibilita el control gravimétrico (doxorubicina en perlas eluyentes DC BEAD[®] y fármacos de origen biotecnológico: BCG, peg-asparaginasa, uroquinasa).
- Preparaciones cuyo peso fue superior a la capacidad máxima de la balanza (2,1 kg).
- Preparaciones reutilizadas (limitaciones tecnológicas del Sistema ePASE[®]).
- Preparaciones con más de un fármaco (binarias o ternarias).
- Preparaciones elaboradas con anticipación (en lote).
- Fármacos incluidos en ensayo clínico.

4.4.3. Subpoblaciones de estudio

En determinadas fases del proyecto se escogieron las subpoblaciones de preparaciones parenterales que se consideraron más adecuadas en función del objetivo de investigación. Estos criterios de inclusión y exclusión específicos se detallan en la metodología específica de cada fase.

4.5. GRUPOS DE ESTUDIO

Se establecieron dos cohortes de preparaciones parenterales (QT y terapia de soporte):

- **Grupo Control.** Compuesto por las preparaciones elaboradas según el estándar de práctica del centro (sin soporte tecnológico en la elaboración y control de calidad).
- **Grupo Experimental.** Compuesto por las preparaciones cuya elaboración y control de calidad se realizó con el soporte tecnológico del Sistema ePASE®.

A continuación, se describe brevemente el proceso de preparación en ambos grupos de estudio, incluido el control de calidad realizado.

4.5.1. Grupo Control: preparación estándar

El proceso de preparación de QT y terapia de soporte parenteral, se llevó a cabo de forma estandarizada siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo descritos en las 10 Instrucciones Técnicas del SGC (tabla 4.3) y con el soporte de Farmis-Oncofarm®.

Tabla 4.3. Relación de procedimientos normalizados de trabajo asociados al Proceso de Preparación de Quimioterapia parenteral en el Hospital Universitario Dr. Peset.

"IT0301 Procedimiento normalizado para determinar el orden de preparación de los tratamientos en Oncofarm®".
"IT0302 Procedimiento normalizado para el acondicionamiento del material para la preparación de tratamientos"
"IT0303 Procedimiento normalizado para la preparación de tratamientos".
"IT0304 Procedimiento normalizado de actualización de restos teóricos de medicamentos en Oncofarm®".
"IT0305 Procedimiento normalizado para el acondicionamiento del material para la dispensación de tratamientos"
"IT0306 Procedimiento normalizado para la validación farmacéutica técnica de los tratamientos"
"IT0307 Procedimiento Normalizado para la gestión de mezclas devueltas a la Unidad"
"IT0308 Procedimiento normalizado para la reconstitución anticipada de medicación de uso frecuente en la Unidad"
"IT0309 Procedimiento normalizado para la preparación de mezclas intravenosas normalizadas de uso frecuente en la Unidad"
"IT0310 Procedimiento normalizado para la reposición de medicamentos en la Unidad"

Así, el proceso de preparación se iniciaba con la impresión, por parte del técnico auxiliar de farmacia, de la Hoja de Preparación (figura 4.3) y las Etiquetas de cada una de las preparaciones del EFT (figura 4.4), tras la validación farmacéutica clínica de la prescripción médica.

Servicio de Farmacia 30 de octubre de 2007 12:44:25
 Hospital Universitario Dr. Peset
 Ayda Gaspar Aguilar, 30
 Valencia

HOJA 8
HOJA DE PREPARACIÓN DE TRATAMIENTOS (Antineoplásicos/T.SopORTE)

Paciente:	Peso: 68 kg	Talla: 161 cm	SC: 1,72 m ²	EDAD: 67
NRC:	Clase/UBICACIÓN: EXTERNO	UH: H DIA ONCO	SERVICIO: ONCOLOGIA	
Fecha: 30/10/2007	Enfermería: FOLFOX-FCAMG	Ciclo Actual: 4	LÍB. ACTUAL: 2	
Uso/Indic: Neoplasia maligna de colon	Indicación: Adyuvante	Urbina PDM: 30/10/2007		

PREPARACIONES 30/10/2007

Or	P. Activo/Componente	Concentración mg/ml	Dosis ml	Modo de Operar	Volumen	Unid.	Preseñalón
1	GLUCOSA		250,0 ml		250,0 ml	I	GLUCOSA 5% 250 ML C/20 V/R.F.LO
	LEVOPOLINATO CALCIO	340,0 mg 34,0 mg	15,10 mg		15,1 ml	R	ISOVORIN 175 MG 1 VAL LLOF
			189,0 mg	17,5 ml de salino	18,9 ml	2	ISOVORIN 175 MG 1 VAL LLOF
					Total: 284,0 ml		Enferm/Téc.
2	GLUCOSA		100,0 ml		100,0 ml	I	GLUCOSA 5% 100 ML C/20 V/R.F.LO
	FLUOROURACILO	690,0 mg 13,8 ml	690,0 mg		13,8 ml	R	FLUORO URACIL 50 MG/ML VAL 100 ML
					Total: 113,8 ml		Enferm/Téc.

R: Utilizar métodos de anteriores preparaciones.

RELACION DE MEDICAMENTOS Y DE MATERIAL FUNGIBLE

Código	Unid.	P. Activo/Componente	Nombre Registrado	Dosis/Concentración Unid. Cantidad
61355	□	FLUORO URACILO	FLUORO URACIL 50 MG/ML VAL 100 ML	1
61336	□	1 GLUCOSA	GLUCOSA 5% 100ML C/20 V/R.F.LO	
61505	□	1 GLUCOSA	APR GLUCOSADO ISOTONICO 5% 10 FRASCOS 250 ML	
68369	□	2 LEVOPOLINATO CALCIO	ISOVORIN 175 MG 1 VAL LLOF	2

Técnico/Auxiliar E: _____
 Validado por Farmacéutico Dr: _____

Figura 4.3. Hoja de Preparación de Tratamientos (Antineoplásicos/fármacos de soporte) de Farmis-Oncofarm®.

Fecha: 30/10/2007
 Día: 2 Orden: 2/2
 N° Adm.: 58146 A0202000000005814600093919

GLUCOSA 100,0 ml
 FLUOROURACILO 690,0 mg
 113,8 ml 228 gts/min 682,8 ml/h
 PERFUSION INTRAVENOSA 000:10 (hhh:mm)

Antineoplásico Caduca: 27/11/2007 13:32:00
 Nombre: _____ E _____ 7)
 Ubicación: EXTERNO UH: H DIA ONCO

Figura 4.4. Etiqueta Identificativa de la preparación parenteral. Farmis-Oncofarm®.

En base al listado especificado en la Hoja de Preparación, el técnico auxiliar de farmacia, acondicionaba el material necesario para la preparación individualizada del tratamiento del paciente, en una batea que depositaba en la esclusa de la CSB-II junto con la Hoja de Preparación. Previamente, pegaba las etiquetas de cada preparación al vehículo (o infusor) correspondiente, antes de depositarlos en la batea.

La enfermera, recogía la batea de la esclusa y elaboraba cada una de las preparaciones dentro de la CSB-II, en base a las especificaciones de la Hoja de Preparación, y de acuerdo al procedimiento establecido en la Instrucción Técnica del SGC (tabla 4.4).

Tabla 4.4. Instrucción técnica IT-0330 para la preparación de tratamientos en CSB-II en la Unidad de Oncología Farmacéutica del Hospital Universitario Dr. Peset.

1. Antes de entrar: quitarse anillos, relojes, pulseras y otros adornos presentes en manos y muñecas.
2. Dejar preparada toda la indumentaria a utilizar y ponerse únicamente gorro y mascarilla de protección respiratoria.
3. Lavarse antebrazos y manos con agua y un jabón germicida, cuidando los espacios interdigitales y el cepillado de uñas. Aclarar con agua y repetir la operación. Volver a aclarar, secarse las manos con papel desechable y cerrar el grifo sin tocarlo con las manos.
4. Ponerse resto de indumentaria con el máximo cuidado: bata de protección (mangas largas, puños ajustados y atada a la espalda) y guantes impermeables desechables.
5. Recoger el tratamiento acondicionado depositado en la esclusa por el técnico auxiliar de farmacia atendiendo al número de preparación especificado en la Hoja de preparación.
6. Localizar en las bateas de los restos de viales: multidosis no caducados indicados en la Hoja de Preparación para utilizarlos en la preparación del tratamiento
7. Validar el acondicionamiento realizado por el técnico auxiliar: comprobar que fluidos, aditivos, vehículos específicos y material fungible acondicionados, son los especificados en la Hoja de preparación y existe concordancia con nombres registrados. Comunicar y resolver incidencias/no conformidades identificadas con el farmacéutico.
8. Comenzar la preparación del tratamiento siguiendo el orden establecido y las instrucciones para la elaboración especificados en la Hoja de Preparación. Comunicar incidencias/no conformidades identificadas con el farmacéutico.
9. En el caso de mezclas recicladas en las que sea necesario adicionar volumen de fármaco, se añadirá el volumen especificado en la Hoja de preparación, dejando pegado el extremo derecho de la nueva etiqueta sobre la original para permitir la posterior validación farmacéutica.
10. Anotar la fecha de reconstitución y/o apertura (medicamentos en solución) y la cantidad restante en los viales con restos de medicación y conservarlos para su utilización en sucesivas preparaciones.
11. Firmar la elaboración de cada preparación: en el espacio reservado para la firma de la enfermera en la Hoja de preparación i sobre la etiqueta de cada mezcla preparada
12. Introducir por separado en las bolsas transparentes acondicionadas por el técnico auxiliar los viales vacíos y ampollas de medicamentos utilizados en la preparación junto con los restos caducados. Cerrar la bolsa y depositarla en la batea junto con el tratamiento preparado.
13. Depositar el tratamiento en la bandeja inferior de la esclusa para su recogida por el técnico auxiliar.

Cabe destacar que en el período del trabajo de investigación (2011-2014) el uso de sistemas cerrados de transferencia de fármacos para la preparación todavía no se había estandarizado en la práctica asistencial, por lo que el protocolo descrito en la tabla 4.4 no contempla su uso.

Una vez finalizada la elaboración, la enfermera coloca de nuevo la batea (con el tratamiento preparado y la bolsa de restos utilizados) en la balda inferior de la esclusa.

Finalmente, el técnico auxiliar de farmacia, recogía la batea de la esclusa y acondicionaba las preparaciones sobre la superficie de trabajo fuera de la CSB-II para la validación técnica del farmacéutico (descrita en el apartado 4.5.1.1). Este acondicionamiento consistía en disponer sobre la bolsa de transporte (etiquetada con los datos del paciente), la bolsa de restos de viales utilizados y las diferentes preparaciones del EFT, etiquetarlas con el identificativo de CITOSTÁTICO en el caso de que requirieran protección del manipulador y colocar bolsas fotoprotectoras o bolsas específicas (por ejemplo, para preparaciones de administración intratecal) según procediera.

Una vez realizada la validación de las preparaciones, estas se colocaban en el interior de la bolsa de transporte y eran dispensadas por el técnico auxiliar de farmacia al personal de Hospital de Día o a las plantas de hospitalización.

4.5.1.1. Control de calidad estándar

Todas las preparaciones fueron sometidas a doble chequeo en varios puntos críticos del proceso con el fin de identificar EP.

1. **Validación del material acondicionado.** Como paso previo al inicio de la elaboración, la enfermera verificaba visualmente con las instrucciones de la Hoja de Preparación cada uno de los componentes y material acondicionado por el técnico auxiliar de farmacia (viales, reconstituyentes, vehículos y material fungible).

2. Validación técnica. Una vez finalizada la elaboración del tratamiento, el farmacéutico validaba cada una de las preparaciones del EFT. La validación técnica, tal como se recoge en la Instrucción Técnica IT-0306 del SGC, consistía en:

2.1. Control cualitativo (método visual):

2.1.1 Se comprobaba la concordancia entre los componentes especificados en la Hoja de Preparación y las preparaciones elaboradas en cuanto a:

a. Vehículo (tipo/volumen) y continente (bolsa EVA, jeringa, infusor).

b. Condiciones de acondicionamiento:

- i. Etiquetado correcto y adecuado.
- ii. Bolsa de transporte amarilla de “citostáticos” para tratamientos antineoplásicos que requerían protección del manipulador.
- iii. Bolsa de transporte transparente para tratamientos antineoplásicos o no antineoplásicos que no requerían protección del manipulador.
- iv. Bolsa de transporte específica si se trataba de antineoplásicos de administración intratecal.
- v. Bolsa fotoprotectora del tamaño adecuado en caso de necesitar protección de la luz.
- vi. Etiqueta de “citostáticos”, si en la etiqueta identificativa de la preparación especificaba “antineoplásicos”.

2.1.2 Se analizaba visualmente cada preparación en cuanto a integridad física del envase, coloración, transparencia y ausencia de partículas en suspensión.

2.2. Control semicuantitativo:

2.2.1 Se comprobaba el fármaco y dosis mediante la coincidencia de los restos de viales utilizados, en tipo y número, con los indicados como utilizados en la columna “Devol. Envases Utiliz.” de la hoja de preparación.

2.2.2 Se comprobaba el lote, nombre registrado y presentación asignado por el programa para cada medicamento (excepto en vehículos y material de acondicionamiento).

2.2.3 Se comprobaban los restos caducados mediante la coincidencia de los restos de viales caducados, en tipo y número, con los indicados como caducados en la columna “Devol. Envases Caduc.” de la Hoja de preparación.

3. Verificación de la concordancia paciente-tratamiento. Previo a su dispensación, el técnico auxiliar de farmacia validaba, mediante lectura de código de barras, la concordancia paciente-tratamiento prescrito/elaborado y realizaba el registro horario de la dispensación.

4.5.2. Grupo Experimental: preparación asistida por ePASE®

La preparación de QT y terapia de soporte parenteral asistida por ePASE® se llevó a cabo según el algoritmo de trabajo definido en la figura 4.5.

4.5.2.1. Control de calidad adicional aportado por ePASE®

Las preparaciones elaboradas con ePASE® fueron sometidas al mismo control de calidad estándar descrito en el apartado 4.5.1.1 pero, además, la preparación con ePASE® permitió implementar dos controles tecnológicos adicionales durante el proceso de preparación:

- 1. Control cualitativo mediante lectura de código DM,** para la verificación de la presentación de fármaco y vehículo empleadas (descrito en detalle en el apartado 3.4.1.1.1 y 3.4.3.2.4).
- 2. Control cuantitativo (gravimetría)** para verificar que la desviación porcentual del volumen de vehículo y dosis de fármaco preparadas, con respecto a las prescritas, no superó el LT establecido ($\pm 20\%$ para el vehículo y $\pm 5\%$ para el fármaco) (descrito en detalle en el apartado 3.4.1.2 y 3.4.3.2.4).

Las incidencias encontradas durante el control de calidad tecnológico fueron comunicadas al farmacéutico para su validación.

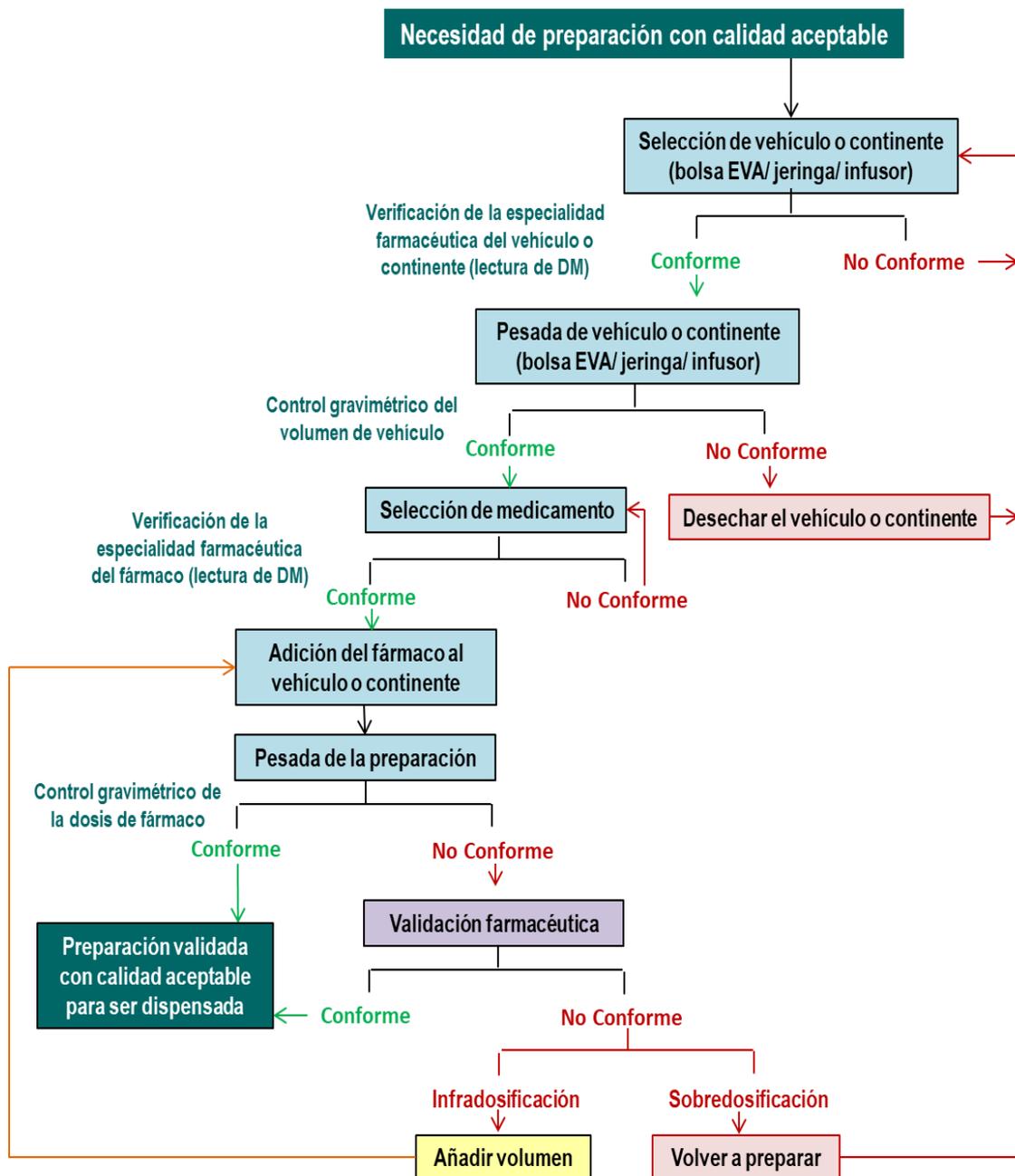


Figura 4.5. Algoritmo de preparación de quimioterapia parenteral con ePASE® (v. 2011.0.4.2).

4.6. IMPLANTACIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL

La integración de la preparación de quimioterapia con el soporte de ePASE® se hizo de forma progresiva durante todo el período de 31 meses que abarca el proyecto de investigación.

El número de fármacos sometidos a preparación asistida y control de calidad tecnológico, fue aumentando con el tiempo a medida que se afianzó la nueva metodología de trabajo. De igual forma, el grado de cobertura de la preparación asistida por la tecnología fue modificándose progresivamente.

Por ello, previo al desarrollo de los resultados obtenidos en el proyecto de investigación, se muestra, en un capítulo introductorio, la evolución temporal del proceso de implantación en términos cuali/cuantitativos.

4.6.1. Indicadores de evaluación

Para evaluar el grado de implantación de la preparación asistida por ePASE®, se definieron los siguientes indicadores de cobertura asistencial, con periodicidad trimestral para el período comprendido entre octubre 2011 y abril 2014 (tabla 4.5):

Tabla 4.5. Indicadores de cobertura asistencial de la preparación de quimioterapia y terapia de soporte asistida tecnológicamente.

INDICADOR	DESCRIPCIÓN
1.	Porcentaje de preparaciones elaboradas con ePASE® con respecto al total de preparaciones elaboradas en CSB-II (1 - con ePASE® - y 2 - sin ePASE® -)
2.	Porcentaje relativo de preparaciones elaboradas con ePASE® para cada fármaco con respecto al total de preparaciones (con o sin soporte tecnológico).
3.	<p>Porcentaje de preparaciones elaboradas con ePASE®:</p> <p>a. En las que se ha realizado el control cualitativo (verificación de DM) de la especialidad farmacéutica :</p> <p style="margin-left: 40px;">A. Del vehículo. B. Del fármaco. C. De ambos (control cualitativo completo).</p> <p>b. En las que se ha realizado el control cuantitativo (gravimétrico) de:</p> <p style="margin-left: 40px;">A. Del vehículo B. Del fármaco C. De ambos, vehículo y fármaco (control cuantitativo completo).</p>

4.7. FASE I. VALIDACIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL

La **Primera Fase** del proyecto se desarrolló durante el período de enero a marzo de 2013, una vez superada la Fase de Pilotaje en el ámbito asistencial y alcanzada una cobertura suficientemente elevada de preparación asistida.

El objetivo de esta fase fue validar el nuevo procedimiento de preparación en la práctica asistencial.

Para ello, se determinó la **validez interna** del control de calidad tecnológico como herramienta para la detección de errores de preparación, a través de la medida de la Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos Positivo y Negativo y se analizó el origen de los falsos positivos y negativos emitidos por el sistema.

De forma paralela, se investigaron de forma proactiva las debilidades del sistema tecnológico y los **riesgos** asociados a su uso, a través de la metodología de Análisis de Modos de Fallo y Evaluación de Riesgos (AMFE).

El análisis de los resultados obtenidos en esta fase permitió identificar puntos críticos en el proceso y **oportunidades de mejora** del mismo, para luego definir e implantar acciones de mejora encaminadas a optimizar el proceso de preparación.

A continuación, se expone la metodología utilizada en el desarrollo de esta Fase.

4.7.1. Validez del control de calidad tecnológico para la interceptación de errores de preparación

4.7.1.1. Validez diagnóstica de una prueba: definición y medida.

El control de calidad tecnológico con ePASE[®] puede considerarse una prueba diagnóstica que permite detectar la existencia de error en la preparación, ya sea de tipo cualitativo o cuantitativo. Así, el control de calidad mostrará un resultado “positivo” cuando exista un EP, mientras que será “negativo” cuando la preparación sea correcta.

La **validez** o **exactitud diagnóstica** de la prueba (en este caso, del control de calidad), se define como el grado con el que el resultado que ofrece coincide con la “verdad”; criterio que viene establecido por el resultado de otra prueba diagnóstica tomada como referencia o “*gold standard*”(225). En este sentido, si el resultado del control de calidad tecnológico coincide con el del control de calidad de referencia, hablaremos de un resultado **Verdadero Positivo (VP)** o **Verdadero Negativo (VN)** y por el contrario, si no existe coincidencia, estaremos ante un resultado **Falso Positivo (FP)** o **Falso Negativo (FN)** (figuras 4.6. a y b).

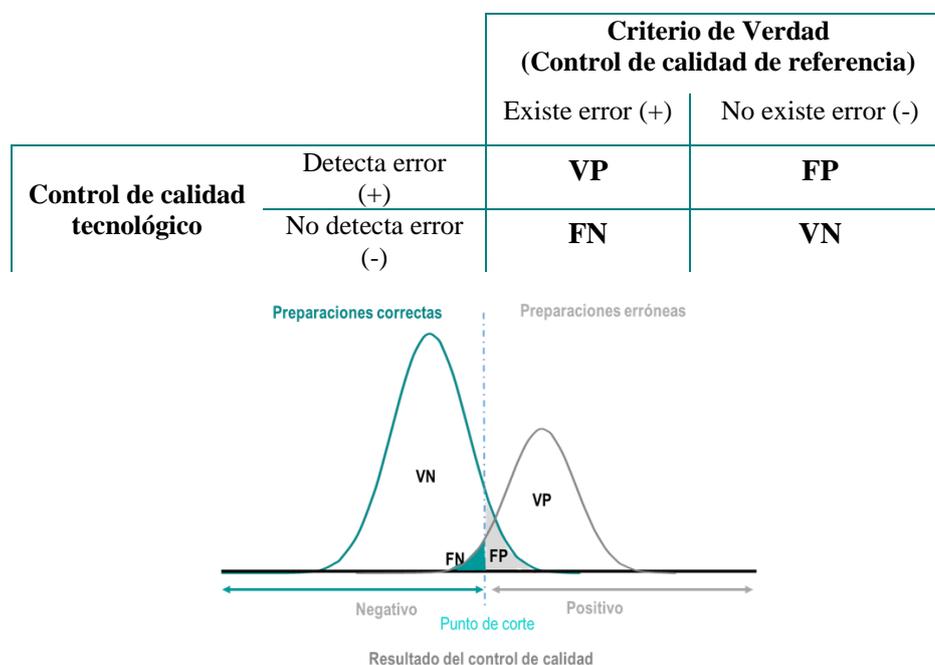


Figura 4.6.a Clasificación de los resultados del control de calidad tecnológico en función del criterio de verdad. **Figura 4.6.b** Representación gráfica de la clasificación de los resultados del control de calidad en función del criterio de verdad.

La validez del control de calidad tecnológico, o probabilidad de acierto, puede evaluarse a través de los índices clásicos de Sensibilidad y Especificidad (225), cuya definición y fórmula de cálculo se detallan a continuación:

- **Sensibilidad (S).** Probabilidad que tiene el control tecnológico de emitir un resultado positivo al analizar una preparación en la que existe un error (ecuación 4.1).
- **Especificidad (E).** Probabilidad que tiene el control tecnológico de emitir un resultado negativo al analizar una preparación correcta (ecuación 4.2).

$$S = \frac{VP}{VP + FN}$$

Ecuación 4.1

$$E = \frac{VN}{VN + FP}$$

Ecuación 4.2

E= Especificidad, **FN**= Falso Negativo, **FP**= Falso Positivo, **S**= Sensibilidad, **VN**= Verdadero Negativo, **VP**= Verdadero Positivo

En este sentido, la Sensibilidad busca detectar la preparación que presenta error, mientras que la Especificidad busca confirmar a la preparación correcta.

La relación entre ambos índices, Sensibilidad y Especificidad, se visualiza gráficamente mediante **la curva ROC (Receiver Operating Characteristic)** (226), en la que la Sensibilidad se representa en el eje de las ordenadas y el complementario de la Especificidad (1-E), que es la proporción de FP, en el eje de las abscisas (Figura 4.7).

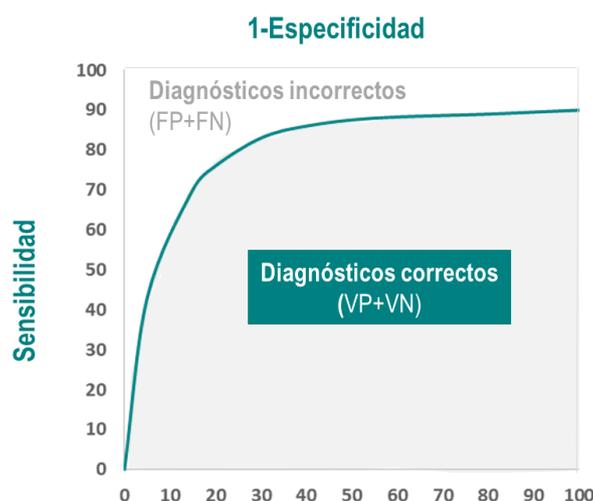


Figura 4.7. Ejemplo gráfico e interpretación de la curva ROC de una prueba diagnóstica.

El área que se encuentra bajo la curva ROC representa los diagnósticos correctos (VN + VP), por lo que este parámetro constituye indicador de la exactitud global de la prueba diagnóstica. Su valor está comprendido entre 1 y 0,5: el valor 1 corresponde a prueba diagnóstica perfecta (S=E=1), mientras que un valor de 0,5 indica que la prueba carece de poder diagnóstico (S=E=0,5).

Por otra parte, en el ámbito asistencial, resulta de interés evaluar el comportamiento de la prueba en diferentes contextos clínicos. En este sentido, resultan más apropiados, los llamados Valores Predictivos (225):

- **Valor Predictivo Positivo (VPP).** Probabilidad que tiene el control tecnológico de acertar cuando emite un resultado positivo. Responde a la pregunta: cuándo el control tecnológico detecta un EP, cuál es la probabilidad de que realmente se trate de un EP y no de un FP. Se calcula a través de la ecuación 4.3.
- **Valor Predictivo Negativo (VPN).** Probabilidad que tiene el control tecnológico de acertar cuando da un resultado negativo. Responde a la pregunta: cuándo el control tecnológico determina que la preparación es correcta (resultado negativo), cuál es la probabilidad de que la preparación esté realmente exenta de EP y no sea un FN. Se calcula a través de la ecuación 4.4.
- **Valor Predictivo Global (VPG).** Probabilidad global que tiene el control tecnológico de acertar, tanto en los resultados positivos como en los negativos (ecuación 4.5).

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Ecuación 4.3.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Ecuación 4.4.

$$VPG = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

Ecuación 4.5.

FN= Falso Negativo, FP= Falso Positivo, VN= Verdadero Negativo, VP= Verdadero Positivo, VPG= Valor Predictivo Global, VPN= Valor Predictivo Negativo, VPP= Valor Predictivo Positivo

La interpretación práctica de los conceptos expuestos se explica en la tabla 4.6.

Tabla 4.6. Interpretación de los índices de validez del control de calidad tecnológico para la detección de errores de preparación

Sensibilidad (S) Resultados positivos en preparaciones erróneas	Valor predictivo + (VPP) Preparaciones erróneas entre los resultados positivos
Especificidad (E) Resultados negativos en preparaciones correctas	Valor predictivo -(VPN) Preparaciones correctas entre los resultados negativos

A continuación se describe la metodología para la determinación de la validez del control de calidad tecnológico como herramienta diagnóstica de los EP de QT, de acuerdo a los Criterios STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) (227).

4.7.1.2. Diseño del estudio

Estudio de una corte observacional retrospectivo de 3 meses de duración.

4.7.1.3. Población de estudio

Se incluyeron las preparaciones elaboradas con el Sistema ePASE[®] durante el primer trimestre del año 2013 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión generales (especificados en el apartado 4.4).

Adicionalmente, se excluyeron las preparaciones elaboradas sin soporte tecnológico, así como los registros de validación manual (que implican la omisión de la lectura de la etiqueta DM) y de código incorrecto (que implican que el formato del código leído no corresponde al establecido para el control cualitativo (por ejemplo lectura de un CB cercano al código DM, o de un código DM cuya información está codificada en un formato ininteligible para el Sistema ePASE[®]).

4.7.1.4. Grupos de estudio

- **Control de calidad de referencia.** Se estableció como referencia el control de calidad estándar descrito con detalle en el apartado 4.5.1.1, que implica un control cualitativo mediante inspección visual y semicuantitativo mediante recuento de viales utilizados.
- **Control de calidad evaluado.** Control de calidad tecnológico cualitativo (mediante lectura de DM) y cuantitativo (mediante gravimetría) asistido por ePASE[®] durante el proceso de preparación y descrito en detalle en los apartados 3.4.1.1.1, 3.4.1.2 y 3.4.3.2.4.

El 100 % de las preparaciones parenterales elaboradas con el soporte tecnológico fueron sometidas al control de calidad de referencia.

4.7.1.5. Variables descriptivas

Se recogieron los resultados del control de calidad tecnológico, obtenidos del módulo de explotación estadística de ePASE[®], en términos de presencia o no de EP, y se clasificaron en VP, VN, FP y FN en función del resultado de la validación estándar de referencia. Adicionalmente, en los resultados de FP y FN, se recogió el motivo de fallo del control tecnológico para su posterior análisis.

4.7.1.6. Variables resultado

Se determinaron los índices de validez diagnóstica del control tecnológico, tanto globales, como específicos para el control cualitativo con DM y el control cuantitativo por gravimetría:

- Sensibilidad (S).
- Especificidad (E).
- Valor Predictivo Positivo (VPP).
- Valor Predictivo Negativo (VPN).
- Valor Predictivo Global (VPG).

Dichos datos se resumieron en una curva ROC acompañada por el valor de su área bajo la curva como parámetro de medida de la validez o exactitud diagnóstica (tanto global, como específica para el control de calidad cualitativo/cuantitativo de vehículo/fármaco).

Para el cálculo de los índices de validez diagnóstica se utilizó la Macro !DT V2009.06.26 para SPSS. Las curvas ROC se dibujaron con el procedimiento ROC del mismo programa estadístico.

4.7.2. Modos de Fallo de la preparación de quimioterapia asistida por la tecnología

La integración de un sistema tecnológico como ePASE® implica la introducción de elementos novedosos en el proceso de preparación y la modificación del flujo de trabajo habitual, lo que lleva asociado, de forma inherente, la aparición de nuevas fuentes de error y modos de fallo, condicionando de esta manera la seguridad del proceso (48,228).

Esta vulnerabilidad se abordó, tal y como recomiendan organismos internacionales como la ASHP y la ISMP (8,29,32), mediante la aplicación de herramientas de gestión del riesgo proactivas durante el proceso de implantación, como el Análisis de Modos de Fallo y Efectos (AMFE) (229). El AMFE constituye un método sistemático y proactivo para la evaluación de un proceso que permite identificar los errores (fallos) potenciales en su diseño, analizar las causas y cuantificar su impacto relativo. El objetivo que persigue es la identificación y priorización de fases del proceso que necesitan optimizarse para prevenir problemas futuros de calidad (230).

4.7.2.1. Desarrollo y aplicación de la metodología AMFE

La aplicación de la metodología AMFE se llevó a cabo en 7 pasos sucesivos, de acuerdo a las recomendaciones establecidas por diversos organismos internacionales, como el *Institute for Healthcare Improvement* (230), la *Joint Comisión* (231), la Fundación Iberoamericana para la Gestión de la Calidad (232) o de ámbito nacional como el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) (233).

El flujo de trabajo se resume en la figura 4.8.

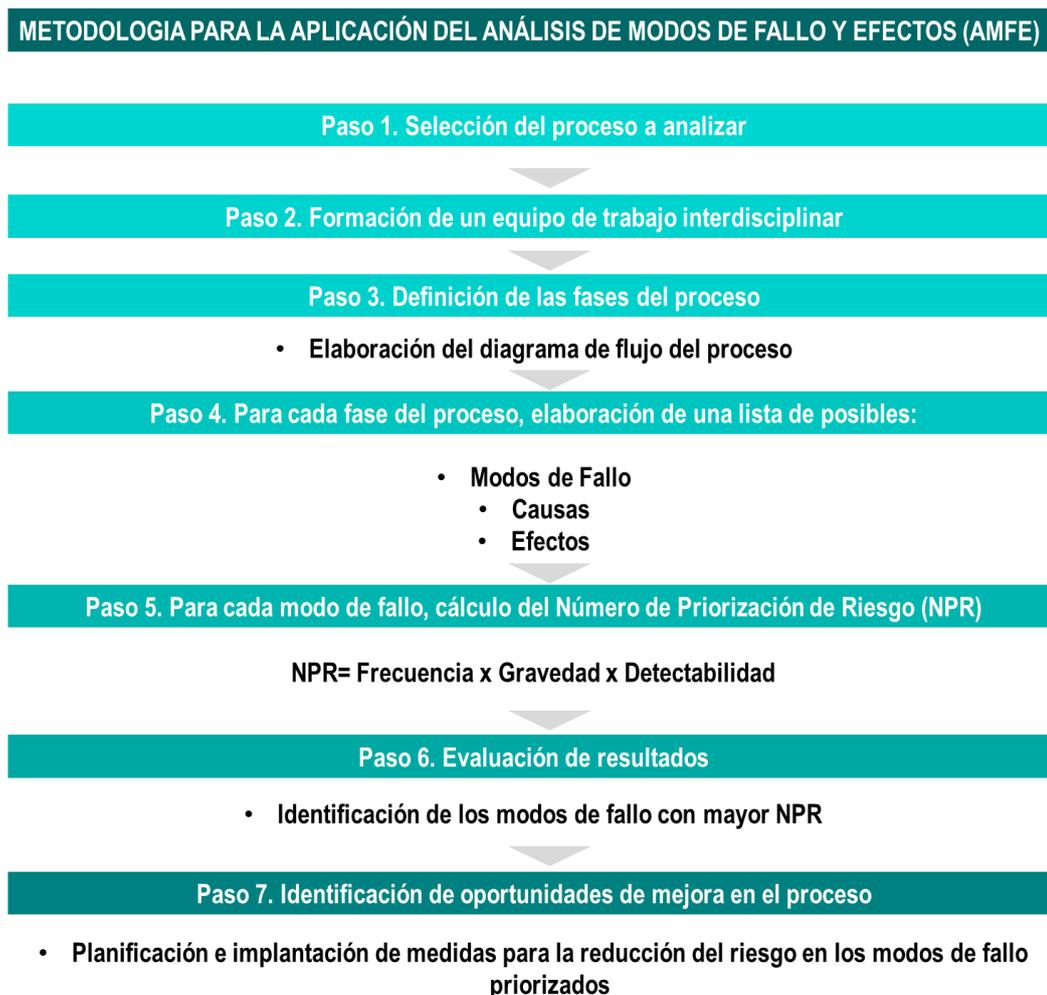


Figura 4.8. Metodología para la aplicación del Análisis de Modos de Fallo y Efectos. Diagrama de flujo adaptado de *Climente-Martí M y Jiménez Torres NV* (234).

Paso 1. Selección del proceso a analizar.

La aplicación de la metodología AMFE se centró en la preparación de QT parenteral guiada por el Sistema ePASE®. Para facilitar el desarrollo, los tres subprocesos que conforman la preparación se analizaron por separado:

- Acondicionamiento del material necesario para la preparación.
- Elaboración de preparaciones parenterales con ePASE®.
- Validación farmacéutica técnica de la preparación.

Paso 2. Creación de un grupo de trabajo interdisciplinar

Se constituyó un grupo de trabajo interdisciplinar formado por 5 miembros concedores del proceso de preparación de QT: 3 enfermeras (una de ellas con función de coordinación asistencial) y 2 farmacéuticas (la responsable de la UOF y la farmacéutica investigadora). Se designó como coordinador de grupo al farmacéutico investigador, cuya función fue establecer el cronograma de trabajo y la dinámica de trabajo. Todos los miembros recibieron previamente una formación en la metodología para el desarrollo del AMFE (233).

Paso 3. Definición de las fases del proceso

El grupo de trabajo esquematizó de la forma más precisa posible la secuencia de etapas del proceso de preparación de QT y terapia de soporte con ePASE[®], creando un diagrama de flujo para cada uno de los subprocesos (acondicionamiento, elaboración y validación farmacéutica técnica) de forma consensuada.

Paso 4. Elaboración de una lista de posibles Modos de Fallo, Causas y Efectos

Se identificaron los posibles **modos de fallo**, o errores potenciales del sistema ePASE[®] para cada una de las etapas definidas en el punto anterior, las **causas** y los **efectos** o consecuencias potenciales de dichos modos de fallo en el paciente, y se identificaron los métodos de control establecidos para prevenir cada modo de fallo.

Para facilitar el flujo de ideas, se utilizó como dinámica de trabajo el método de Tormenta de Ideas o *brainstorming* (229). En la elaboración del listado, se siguieron las siguientes premisas (235): un mismo subproceso podía tener varios modos de fallo, un modo de fallo podía tener varios efectos (en cuyo caso se planteó el más grave), un modo de fallo podía tener varias causas y las causas pudieron ser compartidas por varios modos de fallo.

Paso 5. Cálculo del Número de Priorización de Riesgo de los Modos de Fallo.

Para cada relación Modo de Fallo-Causa-Efecto se calculó el Número de Priorización de Riesgo (NPR) (ecuación 4.6) (231):

$$NPR = F \times G \times D$$

Ecuación 4.6.

F= Frecuencia del modo de fallo o probabilidad percibida de que ocurra en un tiempo determinado; **G= Gravedad** potencial del efecto clínico del fallo en el paciente; **D= Detectabilidad** o probabilidad de que el fallo sea detectado antes de que produzca daño en el paciente.

Para el cálculo del NPR de cada modo de fallo, a cada miembro del equipo se le suministró una matriz de ponderación (anexo IIc), con el listado de modos de fallo, causas y consecuencias identificadas en el paso anterior; y se le pidió que puntuara, mediante una escala ordinal (del 1 al 5) la Frecuencia estimada (F), Gravedad potencial (G) y Detectabilidad (D) de cada uno de los modos de fallo. Esta escala ordinal de medida fue previamente definida y consensuada por los miembros del grupo de trabajo. A partir de las puntuaciones individuales asignadas por cada miembro del equipo a los índices de F, G y D se obtuvieron los valores medios de F, G y D con los que se calculó el NPR medio de cada modo de fallo (ecuación 4.7).

$$\overline{NPR} = \bar{F} \times \bar{G} \times \bar{D} = \left(\frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^N F_i \right) \times \left(\frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^N G_i \right) \times \left(\frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^N D_i \right)$$

Ecuación 4.7.

NPR= Número de Priorización de Riesgo medio para cada modo de fallo, \bar{F} = Media de las puntuaciones asignadas a la Frecuencia del modo de fallo; \bar{G} = Media de las puntuaciones asignadas a la Gravedad del modo de fallo; \bar{D} = Media de las puntuaciones asignadas a la Detectabilidad del modo de fallo; **N=** número de miembros del grupo de trabajo; **F_i, G_i y D_i**= puntuación de Frecuencia, Gravedad y Detectabilidad del modo de fallo asignada por cada miembro del grupo de trabajo

Paso 6. Evaluación de Resultados

Una vez establecidos los valores de NPR medios para cada modo de fallo, el equipo de trabajo seleccionó aquellos modos de fallo sobre los que priorizar la implantación de acciones de mejora.

Aparte del valor del NPR asociado, para facilitar esta priorización se recurrió a la representación gráfica de la **matriz de riesgo** del proceso (236), en la que se relacionó

la trascendencia (impacto o gravedad) con la magnitud (frecuencia o probabilidad de aparición) de cada uno de los modos de fallo encontrados (figura 4.9). Así, los modos de fallo situados en las zonas de riesgo crítico y alto, representan aquellos con una gravedad y/o una frecuencia altas sobre los que establecer acciones de mejora. Además, en esta gráfica no se tiene en cuenta la detectabilidad del modo de fallo, lo que permite identificar modos de fallo con elevado riesgo asociado que no se hubieran priorizado por su NPR al ser altamente detectables.

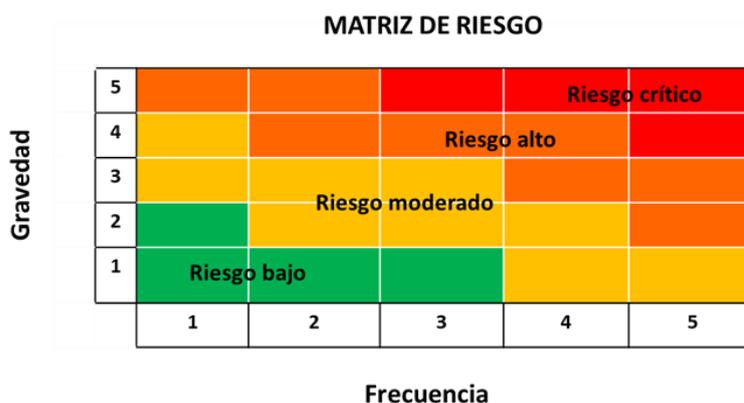


Figura 4.9. Representación gráfica de un matriz de riesgo.

En resumen, los criterios de priorización incluyeron la selección de modos de fallo con:

- mayor valor absoluto de NPR (asociado a una mayor gravedad, mayor frecuencia o mayor dificultad en la detección del Modo de Fallo)
- situados en la zona de riesgo crítico o alto de la matriz de riesgo, con una elevada gravedad potencial y/o frecuencia estimada, lo que incluyó, según consenso de los miembros del equipo de trabajo, aquellos con una gravedad= 5; gravedad ≥ 4 y frecuencia ≥ 2 ; gravedad ≥ 3 y frecuencia ≥ 4 y gravedad ≥ 2 y frecuencia= 5.

Paso 7. Valoración de las oportunidades de mejora del proceso

Una vez escogidos los modos de fallo sobre los que actuar el grupo de trabajo definió las **acciones de mejora** necesarias para erradicar, reducir o mitigar los riesgos asociados (232).

4.8. FASE II. DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR LA TECNOLOGÍA

Una vez validada la preparación de QT con ePASE® en el ámbito asistencial, se recurrió al registro de los resultados del control de calidad facilitados por el módulo de estadística para conocer y analizar la calidad del proceso de preparación de QT en nuestra UOF en cuanto a seguridad del paciente y del manipulador. Esta etapa constituyó la Fase II del proyecto, desarrollada entre el 1 de abril y el 21 de noviembre de 2013.

Para conocer la seguridad del proceso de preparación de QT asistido desde la vertiente de la seguridad del paciente, se analizó en primer lugar la **variabilidad** existente en el proceso, en términos de error gravimétrico porcentual en la dosis de fármaco preparada respecto a la prescrita. Se determinaron la exactitud y precisión de trabajo para cada fármaco y se elaboraron los gráficos de control para los 10 fármacos más frecuentes.

En segundo lugar, se determinó la **prevalencia, tipología y magnitud** de los EP interceptados en el proceso asistido y se analizó la influencia de diversas variables como **factores de riesgo** o factores protectores en la aparición de EP.

Para conocer la seguridad del proceso de preparación de QT asistido desde la vertiente de la seguridad del manipulador, se cuantificó la **exposición a fármacos peligrosos** y no peligrosos de cada uno de los profesionales durante la preparación de QT parenteral en este período.

A continuación, se detalla la metodología seguida en esta fase.

4.8.1. Variabilidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral

4.8.1.1. Medida de la variabilidad en la dosificación de fármaco

La **variabilidad** a la que está sometida la dosificación del fármaco en el proceso de preparación de QT puede medirse gracias a la introducción de un control gravimétrico en el proceso, que permite cuantificar el grado de error cometido en la dosificación a través del **Error Gravimétrico Porcentual (EGP)**. Este EGP se define como la desviación porcentual de la masa de la solución de fármaco adicionada respecto a la prescrita (ecuación 4.8) y equivale a la desviación porcentual de dosis.

Existen dos conceptos claves que permiten cuantificar la variabilidad:

- **Exactitud.** Se define como el grado de concordancia entre una medida y el valor verdadero. En el proceso de preparación de QT, equivale al grado de concordancia entre la dosis preparada (determinada por gravimetría) y la dosis teórica o prescrita. Se determina mediante la media del EGP a través de la ecuación 4.9.
- **Precisión.** Se define como el grado de dispersión existente entre una serie de medidas repetidas, en este caso, los EGP obtenidos por el control gravimétrico de las preparaciones elaboradas. Se determina mediante la desviación estándar del EGP en la muestra, a través de la ecuación 4.10.

$$EGP (\%) = \left(\frac{M_{prep}}{M_{teo}} - 1 \right) \times 100$$

Ecuación 4.8

$$Exactitud (\%) = \bar{X}_{EGP} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \left(\frac{M_{prep}}{M_{teo}} - 1 \right) \times 100$$

Ecuación 4.9

$$Precisión (\%) = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^n \left(\frac{M_{prep}}{M_{teo}} - 1 \right)^2} \times 100$$

Ecuación 4.10

EGP= Error Gravimétrico Porcentual; \bar{X}_{EGP} = media del EGP; M_{prep} = masa (g) de fármaco preparada (determinada por gravimetría) ; M_{teo} = masa teórica de fármaco (según dosis prescrita)

Así mismo, es preciso establecer unos límites de tolerancia en los parámetros de exactitud y precisión dentro de los cuales se considere que la variabilidad del proceso es aceptable. Superados estos límites, el proceso se encontrará fuera de control, por lo que será necesaria la aplicación de medidas correctivas.

A efectos prácticos se consideran dos tipos de límites: los límites de alerta y los límites de invalidación, cuyo cálculo se muestra en las ecuaciones 4.11-4.14:

- **Límites de Alerta para la Precisión (LAP).** Definidos por el intervalo central de valores que contiene el 95% de los resultados del control gravimétrico (ecuación 4.11).
- **Límites de Invalidación para la Precisión (LIP).** Definidos por el intervalo central de valores que contienen el 99% de los resultados del control gravimétrico (ecuación 4.12).
- **Límites de Alerta para la Exactitud (LAE).** Definidos por el intervalo central de valores donde se sitúa el 95% de las medias del EGP observadas en muestras de tamaño 30 (ecuación 4.13).
- **Límites de Invalidación para la Exactitud (LIE).** Definidos por el intervalo central de valores donde se sitúa el 99% de las medias del EGP observadas en muestras de tamaño 30 (ecuación 4.14).

$$LA_P(\%) = \bar{X}_{EGP} \pm 1,96 \times SD$$

Ecuación 4.11

$$LI_P(\%) = \bar{X}_{EGP} \pm 2,58 \times SD$$

Ecuación 4.12

$$LA_E(\%) = \bar{\bar{X}}_{EGP(n=30)} \pm 1,96 \times SD_{\bar{X}_{EGP(n=30)}}$$

Ecuación 4.13

$$LI_E(\%) = \bar{\bar{X}}_{EGP(n=30)} \pm 2,58 \times SD_{\bar{X}_{EGP(n=30)}}$$

Ecuación 4.14

EGP= Error Gravimétrico Porcentual; \bar{X}_{EGP} = media del EGP; $\bar{\bar{X}}_{EGP(n=30)}$ = media de las medias móviles anteriores en muestras de tamaño 30; *SD*= desviación estándar de la muestra; $SD_{\bar{X}_{EGP(n=30)}}$ = desviación estándar de la población de medias móviles anteriores en muestras de tamaño 30.

Para poder visualizar la evolución de la variabilidad de un proceso a lo largo del tiempo, puede recurrirse a la elaboración de gráficos de control para la precisión (o gráficos de Levey-Jennings) y exactitud:

- **Gráfico de Levey-Jennings.** Constituye un gráfico de control para la precisión que informa de la variabilidad de los resultados obtenidos. Se construye mediante la representación, en el eje X, del orden cronológico de las determinaciones realizadas y sobre el eje Y del valor observado. En él se representan, además, como líneas de referencia, los límites de alerta e invalidación para la precisión descritos anteriormente (ecuaciones 4.11 y 4.12). Permite visualizar de manera rápida y sencilla lo lejos que se encuentra una medida concreta del valor esperado y proporciona una indicación visual rápida y precisa de que un determinado proceso funciona de manera adecuada, es decir, se encuentra “bajo control”.
- **Gráfico de control para la exactitud.** Los gráficos de exactitud se basan en la representación de la media móvil del EGP observada en muestras de tamaño 30 (media móvil anterior de periodicidad 30). También en ellos se representan, en el eje de ordenadas, como líneas de referencia, los límites de alerta e invalidación para la exactitud definidos anteriormente (ecuaciones 4.13 y 4.14). Este tipo de gráfico informa a cerca de la tendencia de los resultados obtenidos.

El signo del EGP indica una tendencia a la sobredosificación (si es positivo) o a la infradosificación (si es negativo) y el valor absoluto de la mediana del EGP muestra la magnitud del error cometido durante la preparación y, por tanto, la exactitud con la que se trabaja, siendo tanto mayor cuanto más cercano se encuentre el valor a 0.

Los gráficos de control para la precisión y exactitud permiten controlar el proceso de elaboración, conocer con qué exactitud y precisión se trabaja en cada momento y observar la evolución en el tiempo con respecto a una situación inicial de referencia, con el fin de detectar la presencia de errores aleatorios o sistemáticos y determinar las causas de la variabilidad encontrada.

En este sentido:

- La presencia de errores aleatorios se observa cuando los datos consecutivos de EGP se distribuyen indiferentemente a ambos lados del eje central de referencia del gráfico de control. La existencia únicamente este tipo de error, indica que el proceso de preparación es óptimo.
- La presencia de errores sistemáticos se observa cuando los datos consecutivos de EGP se distribuyen preferentemente a un lado del eje de referencia del gráfico. Aun cuando estos valores están dentro de los límites de alerta e invalidación, la presencia de este error indica que el proceso no es estable y no funciona de manera óptima.

4.8.1.2. Diseño de estudio

Estudio observacional retrospectivo, de una cohorte y ocho meses de duración.

4.8.1.3. Población de estudio

Se incluyeron las preparaciones parenterales de antineoplásicos/ fármacos de soporte elaboradas con e-PASE[®] entre el 1 de abril y el 21 de noviembre de 2013 que cumplieron los criterios generales especificados en el apartado 4.4. Se excluyeron las preparaciones elaboradas sin soporte tecnológico, por ausencia control gravimétrico en este grupo.

4.8.1.4. Variables resultado

Se calcularon las siguientes variables:

- **Exactitud y precisión** en la dosis de fármaco preparada (respecto a la prescrita), para el proceso global y para cada fármaco.

La exactitud y precisión se expresaron a través de la media y desviación estándar de la muestra del EGP respectivamente (ecuaciones 4.9 y 4.10) si los valores del EGP

siguieron una distribución normal, o bien, a través de la mediana y el rango intercuartílico, si los valores del EGP siguieron una distribución asimétrica.

Para el análisis de variabilidad de las preparaciones de 5-fluouracilo, se consideró conveniente separar la muestra en dos subpoblaciones en función de la dosis preparada: < 1200 mg (preparaciones en bolsas Viaflo® para su administración en perfusión intermitente) y ≥ 1200 mg (preparaciones en infusor elastomérico para su administración en perfusión continua), ya que el proceso de preparación fue diferente en ambas subpoblaciones.

- **Límites de alerta e invalidación** para la precisión y la exactitud en la dosis de fármaco preparada (respecto a la prescrita), según las ecuaciones 4.11-4.14.

Para el cálculo de los límites de alerta se eliminaron previamente los valores *outliers* o atípicos extremos. Se consideró valor atípico aquel que superó 3 veces la desviación estándar de la muestra (237) (ecuación 4.15):

$$|x_i - \bar{x}| \geq 3\sigma$$

Ecuación 4.15

x_i = valor de la medida; \bar{x} = media y σ = desviación estándar

La identificación de los valores extremos se hizo mediante el procedimiento *Descriptives* del programa SPSS® (IBM Corporation), que muestra los valores z-score estandarizados para cada medida en base a las probabilidades de distribución normal.

- Se crearon los **gráficos de control** del proceso para la precisión (Levey-Jennings) y para la exactitud de los 10 fármacos más frecuentes.

4.8.2. Análisis descriptivo de los errores de preparación de quimioterapia

4.8.2.1. Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal retrospectivo de ocho meses de duración.

4.8.2.2. Población de estudio

Se incluyeron las preparaciones elaboradas con el Sistema ePASE[®], durante el período de 1 de abril - 21 de noviembre de 2013, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión generales especificados en el apartado 4.4.

4.8.2.3. Variables resultado

Tomando como referencia la clasificación de EM establecida por el *Grupo Ruiz-Jarabo 2000* (118), se calcularon las variables descriptivas que se muestran en la tabla 4.7:

Tabla 4.7. Variables descriptivas de los errores de preparación interceptados.

Información general sobre los errores interceptados
<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia de error (EP x 1000 preparaciones) en el período de estudio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Global y desagregada por tipo de error. • Incidencia mensual de error (EP x 1000 preparaciones-mes): <ul style="list-style-type: none"> ○ Global y desagregada por tipo de error. • Prevalencia de error (EP x 1000 preparaciones) en función del día de la semana: <ul style="list-style-type: none"> ○ Global y desagregada por tipo de error. • Prevalencia de error (EP x 1000 preparaciones) en función del turno de trabajo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Global y desagregada por tipo de error. • Fuente de identificación (frecuencias relativas): <ul style="list-style-type: none"> ○ Desagregada por tipo de error. • Subproceso en el que se detecta y causa (frecuencias relativas): <ul style="list-style-type: none"> ○ Desagregada por tipo de error.
Análisis del componente afectado
<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia de error (EP x 1000 preparaciones) en el período estudiado para cada componente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Desagregada por tipo de error. • Frecuencia relativa de error para cada componente afectado respecto al total: <ul style="list-style-type: none"> ○ Desagregada por tipo de error.

Tabla 4.7 (continuación). Variables descriptivas de los errores de preparación interceptados.

Características de los errores interceptados
<ul style="list-style-type: none"> • Magnitud de los errores cuantitativos (análisis desagregado según componente afectado: fármaco o vehículo): <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediana (P₂₅- P₇₅) del error porcentual de dosificación (fármacos) o desviación porcentual de volumen (vehículos). ○ Histograma de distribución del error de dosificación/ desviación de volumen. ○ Análisis según componente (subanálisis según infradosificación o sobredosificación): <ul style="list-style-type: none"> ▪ N° de EP interceptados, mediana (P₂₅-P₇₅) del error cuantitativo, error máximo y mínimo. • Análisis descriptivo de los errores cualitativos (análisis desagregado según componente afectado: fármaco o vehículo). <ul style="list-style-type: none"> ○ Frecuencias correlativas de los medicamentos incorrectos seleccionados para cada fármaco/ vehículo afectado.

El cálculo de la **prevalencia** de EP se llevó a cabo según la ecuación 4.16.

$$P_{EP} = \frac{N^{\circ} \text{ de EP interceptados}}{\text{Total de preparaciones elaboradas}} \times 1000$$

Ecuación 4.16

Para las prevalencias de EP cualitativos y cuantitativos que afectaron al vehículo, se presentaron dos resultados:

- Prevalencia sobre el total de preparaciones elaboradas con ePASE® (independientemente del tipo de continente –bolsa EVA, infusor, jeringa o vehículo).
- Prevalencia sobre el total de preparaciones acondicionadas en un vehículo.

4.8.3. Análisis y cuantificación del impacto de diversas variables en la aparición de errores durante la preparación de quimioterapia parenteral.

4.8.3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo de ocho meses de duración.

4.8.3.2. Población de estudio

Se incluyeron las preparaciones elaboradas durante el período de 1 de abril - 21 de noviembre de 2013 con el soporte de ePASE[®] que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión generales especificados en el apartado 4.4.

En el cálculo del riesgo asociado a cada tipo de error se excluyeron aquellas preparaciones elaboradas con ePASE[®] que no fueron sometidas al control tecnológico específico para la detección de ese tipo de error (lectura del código DM para la interceptación de EP cualitativos y gravimetría para la interceptación de EP cuantitativos). La razón fue la posible infradetección de error en las preparaciones no sometidas al control tecnológico (especialmente a la gravimetría), lo que podría distorsionar la relación encontrada entre los factores estudiados con dicho tipo de error.

4.8.3.3. Variables predictoras de error de preparación

Se exploró la influencia de diversas variables, identificadas en la bibliografía publicada, en el riesgo de EP. Las tablas 4.8-4.9 resumen las variables exploradas como factores predictores de error cualitativo y cuantitativo respectivamente.

Tabla 4.8. Variables predictoras de riesgo de error cualitativo.

Variables	Características
Características de la especialidad farmacéutica y el vehículo/ fármaco	
Errores en la selección del vehículo	
Glucosa 5% o glucosalino	Catagórica binaria 0- SF 0,9% 1- G5% o GS
Presentaciones por frecuentes (< 0,5%)	Catagórica binaria 0- SF 0,9% 100-500 mL o G5% 100-250 mL 1- V= 50 mL ó 1000 mL y G5% 500 mL
Errores en la selección de la especialidad de antineoplásico/ fármaco de soporte	
Especialidades con el mismo fármaco y diferentes dosis nominales o formulaciones	Catagórica binaria 0- Otros fármacos 1- Bendamustina, citarabina, doxorubicina, metilprednisolona
Fármacos con nombres similares	Catagórica binaria 0- Otros fármacos 1- Bevacizumab-panitumumab, Carboplatino-cisplatino, Dacarbazina-doxorubicina, Docetaxel-Paclitaxel
Fármacos poco frecuentes (< 0,5%)	Catagórica binaria (0-No/1-Sí)
Características del proceso de preparación	
Preparación secuencial de más de una mezcla parenteral (acondicionadas en la misma batea)	Catagórica binaria (0-No/1-Sí)
Características del personal que interviene en la preparación	
Técnico auxiliar de farmacia de refuerzo (no habitual)	Catagórica binaria (0-No/1-Sí)
Enfermera/o con experiencia en la preparación de QT < 1 año	Catagórica binaria (0-No/1-Sí)
Factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio	
Turno de trabajo	Ordinal 0- turno 1º 1- turno 2º 2- turno 3º 3- atención continuada
Momento del turno de trabajo	Catagórica polinómica 0- periodo central del turno 1- inicio del turno (primera media hora) 2- final del turno (última media hora)
Hora de especial riesgo (combinación entre las variables turno de trabajo y momento del turno de trabajo)	Catagórica binaria (0-No/1-Sí)
Carga laboral	Ordinal 0- baja (< 60 preparaciones/ día) 1- media (60-85 preparaciones/ día) 2- alta (> 85 preparaciones/ día)

Tabla 4.9. Variables predictoras de riesgo de error cuantitativo.

Variables	Características
Características de la especialidad farmacéutica y el vehículo/ fármaco	
Errores en el volumen de vehículo	
Glucosa 5% o glucosalino	Categoría binaria 0- SF 0,9% 1- G5% o GS
Volumen objetivo (prescrito) de vehículo	Ordinal 0- 100, 250 y 1000 mL 1- 500 mL 2- 50 mL
Errores en la dosis de fármaco	
Taxanos	Categoría binaria 0- Otros fármacos 1- Docetaxel, paclitaxel
Volumen objetivo (prescrito) de fármaco	Ordinal 0- > 10,00 mL 1- < 1,00 mL 2- 1,01 – 2,50 mL 3- 2,51 – 5,00 mL 4- 5,01 – 10,00 mL
Volumen objetivo de fármaco con decimales	Categoría binaria (0-No/1-Sí)
Preparación en jeringa	Categoría binaria (0-No/1-Sí)
Características del proceso de preparación	
Errores en el volumen de vehículo	
Extracción de volumen	Categoría binaria (0-No/1-Sí)
Ratio V a extraer/ V nominal > 0,20	Categoría binaria (0-No/1-Sí)
Características del personal que interviene en la preparación	
Enfermera/o con experiencia en la preparación de QT < 1 año	Categoría binaria (0-No/1-Sí)
Factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio	
Turno de trabajo	Ordinal 0- turno 1º 1- turno 2º 2- turno 3º 3- atención continuada
Momento del turno de trabajo	Categoría polinómica 0- periodo central del turno 1- inicio del turno (primera media hora) 2- final del turno (última media hora)
Hora de especial riesgo (combinación entre las variables turno de trabajo y momento del turno de trabajo)	Categoría binaria (0-No/1-Sí)
Carga laboral	Ordinal 0- baja (< 60 preparaciones/ día) 1- media (60-85 preparaciones/ día) 2- alta (> 85 preparaciones/ día)

4.8.3.4. Variables resultado

La intensidad de asociación entre las variables predictoras y la variable dependiente (EP), se determinó a través de la **Razón de Odds** u *Odds Ratio* (OR) de EP interceptados y su intervalo de confianza del 95%. Para ello, se construyó un modelo predictivo de Regresión Logística siguiendo las premisas expuestas en el capítulo 4.12 de esta memoria, para los errores cualitativos y cuantitativos de vehículo y de fármaco de forma separada. Para ello, en primer lugar se llevó a cabo un análisis univariante para identificar aquellas variables, e interacciones entre ellas, que presentaron una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de error. Posteriormente se realizó un análisis multivariante incluyendo en el modelo aquellas variables e interacciones seleccionadas en el apartado anterior.

4.8.1. Cuantificación de la exposición ocupacional a antineoplásicos peligrosos

4.8.1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal retrospectivo de ocho meses de duración.

4.8.1.2. Población de estudio

Se incluyeron las preparaciones elaboradas con el Sistema ePASE[®], durante el período de 1 de abril- 21 de noviembre 2013, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión especificados en el apartado 4.4. Los fármacos se clasificaron como peligrosos o no según estuvieran catalogados como tales en la bibliografía disponible (127,156). El grupo de fármacos peligrosos lo formaron todos los antineoplásicos nombrados en la tabla 4.2 a excepción de alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, ipilimumab y rituximab.

4.8.1.3. Variables resultado

Se calcularon los siguientes indicadores de exposición (tabla 4.10):

Tabla 4.10. Indicadores de exposición a antineoplásicos y fármacos de soporte por manipulador para el período de la Fase II (abril-21 noviembre 2013).

INDICADOR	DESCRIPCIÓN
1.	Número de días trabajados
2.	a. Horas acumuladas de exposición a antineoplásicos peligrosos
	b. Media diaria del tiempo de exposición a antineoplásicos peligrosos
3.	a. Horas acumuladas de exposición a antineoplásicos no peligrosos y fármacos de soporte
	b. Media diaria del tiempo de exposición a antineoplásicos no peligrosos y fármacos de soporte
4.	a. Horas acumuladas de exposición en el interior de la CSB-II
	b. Media diaria del tiempo trabajado en el interior de la CSB-II

El tiempo acumulado de exposición se obtuvo a partir de la suma de los tiempos de preparación registrados en el control cuantitativo de ePASE[®] para todas las preparaciones elaboradas en la Fase II por cada manipulador, categorizadas en peligrosas o no. El tiempo acumulado de trabajo en el interior de la CSB-II se obtuvo a partir de la suma de los tiempos diarios de trabajo de cada manipulador, calculados a partir de la hora de inicio de elaboración de la primera preparación y la hora de fin de la última preparación del turno, obtenidas del registro del control cuantitativo de ePASE[®].

4.9. FASE III. CUANTIFICACIÓN DEL VALOR AÑADIDO APORTADO POR LA TECNOLOGÍA A LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

La última fase del proyecto (Fase III) tuvo como objetivo cuantificar el valor añadido aportado por la integración de la tecnología en las distintas dimensiones de la calidad de la preparación de quimioterapia: tanto en términos de efectividad/seguridad y eficiencia comparadas con el proceso tradicional, como en términos de calidad percibida por los profesionales implicados en el proceso.

El primer objetivo se exploró a través de un estudio cuasi-experimental y aleatorizado con un objetivo primario de **efectividad** y secundario de **eficiencia** (medida como ratio coste-efectividad) de la preparación asistida frente a la estándar.

La **calidad percibida** por los profesionales se exploró a través del desarrollo y aplicación de un cuestionario de valoración multidimensional previamente validado.

4.9.1. Valoración de la efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar de la preparación de quimioterapia parenteral

4.9.1.1. Diseño del estudio

Estudio cuasi-experimental aleatorizado no enmascarado, de grupos paralelos, diseñado para poder demostrar superioridad en la variable principal (efectividad en la interceptación de EP) del control de calidad tecnológico respecto al estándar.

Como objetivo secundario, se compararon el consumo de recursos y la efectividad en ambos grupos de estudio y se calculó el ratio coste-efectividad incremental del control de calidad tecnológico respecto al estándar, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, para dos posibles horizontes temporales:

- 5 meses (96 días laborales): horizonte equivalente a la duración del estudio principal de efectividad comparada.
- 15 años (3750 días laborales): horizonte establecido como aproximación a la vida útil de la tecnología evaluada. Dado que no existen datos publicados para el Sistema ePASE[®], se estableció un valor similar al de la vida útil definida para otros sistemas automatizados, situada entre los 10-20 años (238).

4.9.1.2. Población de estudio

La muestra de estudio la formaron las preparaciones para administración parenteral de antineoplásicos y fármacos de soporte elaboradas en la UOF entre el 22 de noviembre 2013 y el 30 abril 2014. Para la selección de la muestra de estudio se siguieron los criterios generales de inclusión y exclusión especificados en el apartado 4.4. Se incluyeron tanto las preparaciones elaboradas con soporte tecnológico, como aquellas elaboradas según procedimiento estándar.

Adicionalmente, se excluyeron las preparaciones elaboradas fuera del horario laboral (es decir aquellas elaboradas de lunes a viernes a partir de la finalización del tercer turno de trabajo y las elaboradas en fin de semana). La razón fue la imposibilidad de aleatorizarlas a los grupos de estudio en dicho horario.

4.9.1.3. Grupos de estudio

Se establecieron dos cohortes de preparaciones de QT parenterales:

- **Grupo experimental:** preparación asistida tecnológicamente por ePASE®.
- **Grupo control:** preparación estándar (sin control tecnológico).

4.9.1.4. Población de análisis

Se aplicó el principio por intención de tratar (IT) para definir la población utilizada en el análisis de la variable principal y de las variables secundarias de efectividad y eficiencia. La población IT la constituyeron todas las preparaciones aleatorizadas. Éstas fueron analizadas según el grupo al que habían sido asignadas. Aquellas preparaciones del grupo experimental en las que la elaboración no pudo llevarse a cabo con el soporte tecnológico (debido a alguna incidencia), fueron analizadas igualmente como parte integrante del grupo experimental y no como grupo control.

4.9.1.5. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral necesario se calculó a partir de una prevalencia estimada de EP en el grupo control del 0,6% (19,22,23), y para demostrar la superioridad del control de calidad tecnológico en la detección de EP con un RR= 2,5, asumiendo un error α = 5% y error β = 10% para una prueba bilateral y con una razón de muestreo= 1:1. En su cálculo no se tuvo en cuenta una tasa de pérdidas, ya que el procedimiento de aleatorización se llevó a cabo con reposición. El tamaño muestral se estimó en **5832 preparaciones**.

```

Macro !NSize V2010.06.30 (c)JM.Domenech & R.Granero
SAMPLE SIZE (RISK) & POWER: Two-independent samples
Proportion(%) of events in: UnExposed (Group 0)= ,60%
                             Exposed (Group 1)= 1,50%
Minimum expected: RR= 2,50; OR= 2,52; RD= ,90%(,00900)
Alpha Risk = 5%; Beta Risk = 10%; Ratio N0/N1 = 1,00

```

METHOD	SAMPLE SIZE	
	Two-Sided Test	One-Sided Test
Normal*		
n0	2694	2196
n1	2694	2196
Total	5388	4392
Normal corrected		
n0	2916	2418
n1	2916	2418
Total	5832	4836
ArcoSinus		
n0	2567	2092
n1	2567	2092
Total	5134	4184

(*)WARNING: Applicability conditions for Normal method not granted
P0 and P1 must be >=20 and <=80

Figura 4.10. Cálculo del tamaño muestral (Macro !NSize v 2010.06.30 para SPSS®)

4.9.1.6. Aleatorización

Se utilizó el procedimiento de aleatorización total o simple (239), asumiendo un ratio de 1:1 entre los grupos de estudio.

Por razón de práctica asistencial, se estableció como unidad de aleatorización el tratamiento (o EFT) y no las preparaciones parenterales individuales que lo constituyen, de manera que todas las preparaciones pertenecientes al esquema de tratamiento de un paciente se asignaron al mismo grupo de estudio. Para alcanzar el tamaño muestral calculado se aleatorizaron un total de **3000 esquemas de tratamiento**, asumiendo una media de preparaciones por esquema de tratamiento de 2,1 (datos propios).

Se generaron 3 listas de aleatorización de 1000 muestras cada una, mediante el paquete estadístico SPSS® (IBM Corporation).

Tratamiento de las pérdidas pre-aleatorización. Los esquemas de tratamiento que cumplieron los criterios de selección pero que, por cualquier motivo, no llegaron a ser aleatorizados en uno de los grupos de estudio, fueron registrados adecuadamente pero no se incluyeron en el análisis.

4.9.1.7. Medida de la efectividad

La efectividad del control de calidad en la interceptación de EP se valoró mediante:

- **Prevalencia de EP interceptados** en cada grupo de estudio (EP x 1000 preparaciones, e IC del 95 %), tanto global como estratificada según el tipo de error (cualitativo/ cuantitativo) y componente afectado (vehículo/ fármaco).

4.9.1.8. Consumo de recursos

El consumo de recursos se valoró a través de:

- **Costes directos sanitarios** (EP x 1000 preparaciones) asociados a la preparación de QT para los dos horizontes temporales estudiados (5 meses-96 días laborales y 15 años-3750 días laborales).

4.9.1.8.1. Consumo de recursos para el horizonte temporal de 5 meses

La valoración de los costes asociados a ambos grupos de estudio incluyó sólo los costes sanitarios directos ligados a la preparación de QT parenteral durante el período del estudio principal de efectividad comparada (22 de noviembre 2013 y el 30 abril 2014). En la tabla 4.11 se describen los costes fijos y variables considerados en el análisis económico.

Los costes fijos de adquisición e implantación de la tecnología no se imputaron de forma completa al grupo experimental en el análisis a 5 meses, sino que se aplicó un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología.

En cuanto a costes variables, se incluyeron los costes reales derivados del tiempo de preparación de cada tratamiento en cada grupo y, para el grupo experimental, se incluyó además el coste asociado al reacondicionamiento de los viales y bolsas de vehículo con códigos DM, el consumo eléctrico de las tecnologías y el tiempo de especialista en las pruebas de verificación periódicas de la balanza (tabla 4.11). No se incluyeron los

tiempos de validación farmacéutica y de acondicionamiento de tratamientos por considerarse similares en ambos grupos de estudio.

Los costes asociados al tiempo trabajado se calcularon a partir de las tablas de retribución salarial para los años 2013-2014 de la Agencia Valenciana de Salud (AVS) (240,241), para una jornada anual efectiva de 1589 horas. El coste por hora trabajada se estableció en 21,67 €/h para el personal farmacéutico especialista, de 15,53 €/h para el personal de enfermería y de 10,88 €/h para el personal técnico auxiliar de farmacia.

Tabla 4.11. Consumo de recursos asociados a la preparación de quimioterapia.

COSTES FIJOS
Costes de adquisición e implantación del Sistema ePASE®
Costes atribuibles únicamente al grupo experimental
Adquisición de <i>Software</i> ePASE® (coste de 1 licencia) y submódulo de trazabilidad
Adquisición de <i>Hardware</i> (ordenador, pantalla táctil, lector omnidireccional DM, impresora DM, balanza de precisión)
Implantación ePASE® (coste de asesoramiento tecnológico externo)
Implantación balanza de precisión (calibración inicial)
Mantenimiento balanza de precisión (adquisición de pesas externas certificadas)
COSTES VARIABLES
Costes atribuibles únicamente al grupo experimental
Reetiquetado de viales y bolsas de vehículo con DM
Impresora de etiquetas DM
Etiquetas DM
<i>Ribbon</i> para impresora
Tiempo de reetiquetado (técnico auxiliar de farmacia)
Consumo de energía del <i>hardware</i>
Lector de DM, balanza de precisión e impresora de DM
Mantenimiento de ePASE®
Contrato anual de mantenimiento
Mantenimiento de la balanza
Contrato de mantenimiento preventivo (mantenimiento preventivo, revisión, ajuste y calibración).
Tiempo de farmacéutico dedicado a las pruebas de verificación rutinaria de la balanza de precisión (sensibilidad, excentricidad y repetibilidad). Periodicidad mensual.
Costes atribuibles a ambos grupos de estudio
Consumo de energía del <i>hardware</i>
Ordenador y pantalla táctil
Tiempo de preparación
Tiempo de enfermería

Ajustes temporales: Dado que la adquisición de la tecnología se realizó en octubre de 2011, 2 años antes del inicio del estudio principal de efectividad y eficiencia comparadas, se aplicó una corrección del 3,6% a los costes del año 2011 para actualizar su valor al año 2013. Este 3,6% corresponde a la variación del IPC desde octubre 2011 (fecha de adquisición) a noviembre 2013 (fecha de inicio del estudio), obtenida de la página web del Instituto Nacional de Estadística (242).

4.9.1.8.2. Consumo de recursos para el horizonte temporal de 15 años

La valoración de los costes asociados a ambos grupos de estudio para el horizonte temporal de 15 años (3750 días laborales) incluyó, igual que en el análisis a 5 meses, únicamente los costes sanitarios directos ligados a la preparación de QT parenteral.

Los costes de adquisición e implantación de la tecnología en el grupo experimental, al constituir un desembolso puntual en el tiempo, fueron contabilizados una vez (la primera anualidad) y no se aplicaron tasas de descuento anuales en su cálculo.

Los costes variables asociados a ambos grupos de estudio se obtuvieron por extrapolación de los observados en el estudio de 5 meses y actualizando los costes futuros mediante la aplicación de tasas de descuento anuales. Para ello, en primer lugar se calcularon los costes sanitarios variables de un año a partir de los obtenidos en el estudio para un horizonte de 96 días, aplicando un factor de conversión de 2,60 teniendo en cuenta que el año consta de una media de 250 días laborales. A partir de estos costes variables anuales, se calcularon los costes para cada uno de los 15 años del horizonte temporal aplicando una tasa de descuento del 0%, 3 y 5%.

El coste sanitario global para el período de 15 años se calculó a partir de la ecuación 4.17.

$$VA_{1-15} = X_0 + \frac{X}{(1+r)^1} + \frac{X}{(1+r)^2} + \frac{X}{(1+r)^3} + \frac{X}{(1+r)^4} + \dots + \frac{X}{(1+r)^{15}}$$

Ecuación 4.17

VA= coste global para un horizonte de 5 años; **X₀**= coste inicial de adquisición e implantación de la tecnología; **X**= coste variable anual en el momento del estudio; **n**= anualidad; **r**= tasa de descuento en tanto por uno (0 ó 0,03 ó 0,05).

4.9.1.9. Costes asociados a la interceptación de errores de preparación

De forma adicional, para el estudio de 5 meses, se calcularon, para ambos grupos, los costes asociados a la subsanación de los EP interceptados y los costes ahorrados al evitar la reelaboración de algunas preparaciones por interceptar de forma temprana el EP antes de que alcanzara la preparación.

Los costes de subsanación de los errores y los costes evitados de reelaboración incluyeron los costes asociados al tiempo de trabajo de enfermería invertido y los costes de los componentes de la preparación. Los costes asociados al tiempo trabajado se calcularon a partir de la retribución salarial del personal de enfermería para los años 2013-2014 establecidos en 15,53 €/h, como se ha comentado previamente (240,241). Los tiempos de subsanación de los EP fueron los tiempos reales medidos durante el estudio. Los tiempos de reelaboración que se utilizaron para el cálculo de costes evitados fueron los tiempos medios de elaboración/ preparación observados en el estudio de 5 meses. Finalmente, en el cálculo del coste de los componentes de la preparación se tomó como referencia el coste (€) de los medicamentos y vehículos en el año 2013 (PVL+IVA 4%) así como la reducción del 7,5% estipulada en el Real Decreto-Ley 8/2010 (243).

4.9.1.10. Variables Resultado

4.9.1.10.1. Variable Principal de Efectividad comparada

- Incremento en la proporción global de EP detectados en el grupo experimental con respecto al control, cuantificada mediante el cálculo del **Riesgo Relativo (RR)** y su **IC 95%** (ecuación 4.18):

$$RR = \frac{P_{EP\ 1} (EP/preparaciones)}{P_{EP\ 0} (EP/preparaciones)}$$

Ecuación 4.18

$P_{EP\ 1}$ = prevalencia de EP interceptados en el grupo experimental y $P_{EP\ 0}$ en el grupo control (EP/1000 preparaciones).

4.9.1.10.2. Variables Secundarias

4.9.1.10.2.1. Variables de Efectividad

- **Aumento Absoluto del Riesgo** o diferencia en la prevalencia de EP interceptados en el grupo experimental respecto al control.

$$AAR (EP/1000_{prep}) = P_{EP\ 1} - P_{EP\ 0}$$

Ecuación 4.19

- **NND** (número necesario a dañar, que en el contexto del estudio equivale al número de preparaciones a someter a control tecnológico para interceptar 1 error de preparación adicional).

$$NND = \frac{1}{AAR (en tanto por uno)} = \frac{1}{P_{EP\ 1} - P_{EP\ 0} (en tanto por uno)}$$

Ecuación 4.20

4.9.1.10.2.2. Consumo de recursos

- **Diferencia de costes** (sanitarios directos, fijos y variables, ligados a la preparación de QT) en el grupo experimental con respecto al control durante el período de estudio (DC).

$$DC(€/1000 preparaciones) = C_1 - C_0$$

Ecuación 4.21

C_1 = costes (€/1000 preparaciones) asociados a la preparación de quimioterapia asistida tecnológicamente y C_0 = costes (€/1000 preparaciones) asociados a la preparación estándar

- **Diferencia de costes** sanitarios directos ligados a la prevención y resolución de EP en el grupo experimental con respecto al control durante el estudio de 5 meses (DC_2).

$$DC_2(€) = (CE_1 - CE_0) + (CR_1 - CR_0)$$

Ecuación 4.22

CE_1 = costes de reelaboración evitados en la preparación de QT parenteral asistida; CE_0 = costes de reelaboración evitados en la preparación no asistida; CR_1 = costes de resolución de los EP interceptados en la preparación de QT parenteral asistida; CR_0 = costes de resolución de los EP interceptados en la preparación no asistida

- **Diferencia en la mediana de tiempo de preparación** del proceso asistido por ePASE® respecto a la preparación estándar (DT).

$$DT(\text{min}/\text{prep}) = \bar{T}_1 - \bar{T}_0$$

Ecuación 4.23

T_1 = mediana del tiempo de preparación (min/prep) en la preparación de QT parenteral asistida y
 T_0 = mediana del tiempo de preparación en la preparación de QT parenteral no asistida

4.9.1.10.2.3. Variables de Eficiencia

- **Coste-efectividad incremental (CEI)** (210), o coste que hay que pagar por interceptar un EP adicional con la preparación asistida respecto a la no asistida.

$$CEI \left(\frac{\text{€}}{\text{EP}} \right) = \frac{DC (\text{€/1000 prep})}{AAR (\text{EP}/1000 \text{ prep})} = \frac{C_1 - C_0}{P_{EP1} - P_{EP0}}$$

Ecuación 4.24

CEI= Coste-efectividad incremental de la preparación de QT parenteral asistida frente a la no asistida; **DC**= diferencia de costes entre la preparación de QT parenteral asistida y no asistida; **AAR**= Aumento Absoluto del Riesgo, o diferencia en la prevalencia de EP interceptados en la preparación de QT parenteral asistida frente a la no asistida; **C₁**= costes asociados a la preparación de QT parenteral asistida y **C₀**= costes asociados a no asistida; **P_{EP1}**= prevalencia de EP interceptados por el control de calidad tecnológico, **P_{EP0}**= prevalencia de EP interceptados por el control de calidad estándar.

Los resultados de eficiencia se calcularon para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. Los resultados de efectividad comparada utilizados en ambos horizontes fueron los observados en el estudio principal de efectividad, de forma que en el análisis a 15 años, se asumió que la diferencia en la tasa de EP interceptados entre el grupo experimental y el grupo control no variaba con respecto a la diferencia encontrada en el estudio de 5 meses.

4.9.1.11. Subanálisis de resultados

Se realizó un subanálisis de los resultados de efectividad comparada y eficiencia en función del tipo de error (cualitativo/cuantitativo) y tipo de componente afectado (vehículo o fármaco) por el EP.

4.9.1.12. Análisis de sensibilidad

Para tratar la incertidumbre en el cálculo del ratio coste-efectividad, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad determinístico univariante (210) de diferentes variables relacionadas con el resultado final.

El análisis de sensibilidad se realizó para el valor de CEI global obtenido de la preparación de QT parenteral asistida frente a la no asistida, para los dos horizontes temporales analizados (de 5 meses y 15 años).

En la tabla 4.12 se muestran las variables incluidas y la variación de su valor en el análisis de sensibilidad. El impacto de estas variables en el ratio coste-efectividad se representó a través de un **diagrama de tornado**.

Tabla 4.12. Variables incluidas en el análisis de sensibilidad univariante del estudio coste-efectividad.

Variables	Valor utilizado en el caso base	Valores extremos en el análisis de sensibilidad	
		Inferior	Superior
1. Costes de adquisición e implantación (€)	Valor real (análisis a 15 años) Valor corregido a partir del valor real (análisis a 5 meses)	- 20%	+20%
2. Tasa de descuento anual utilizada en el cálculo de los costes. <i>Únicamente en análisis de sensibilidad del CEI global a 15 años.</i>	3% (análisis a 15 años)	0%	5%
3. Diferencia en la efectividad entre los grupos de estudio (EP/1000 preparaciones)	Media obtenida en el estudio principal de efectividad comparada	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%
4. Tiempo de preparación con ePASE® (h)	Media obtenida en el estudio principal de efectividad comparada	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%
5. Tiempo invertido en el reetiquetado de viales y bolsas de vehículo con DM (h)	Media obtenida en el estudio principal de efectividad comparada	Extremo inferior del IC95%	Extremo superior del IC95%

Así mismo, se recalculó el ratio CEI global para los dos horizontes temporales mencionados, en el supuesto de que no fuera necesario el reetiquetado de viales y vehículos con DM para poder realizar el control tecnológico cualitativo. Para ello, se descontaron de los costes fijos de adquisición los correspondientes a la impresora de DM y de los costes variables, los imputables al proceso de reetiquetado (análisis determinístico multivariante).

4.9.2. Valoración de la calidad percibida por el profesional respecto a la preparación de quimioterapia asistida

La calidad percibida por el profesional se valoró a través de un cuestionario multidimensional diseñado a tal efecto. La figura 4.11 sintetiza la metodología empleada en la que se diferencian 4 etapas: diseño y validación del cuestionario, administración del cuestionario definitivo y análisis e interpretación de resultados.

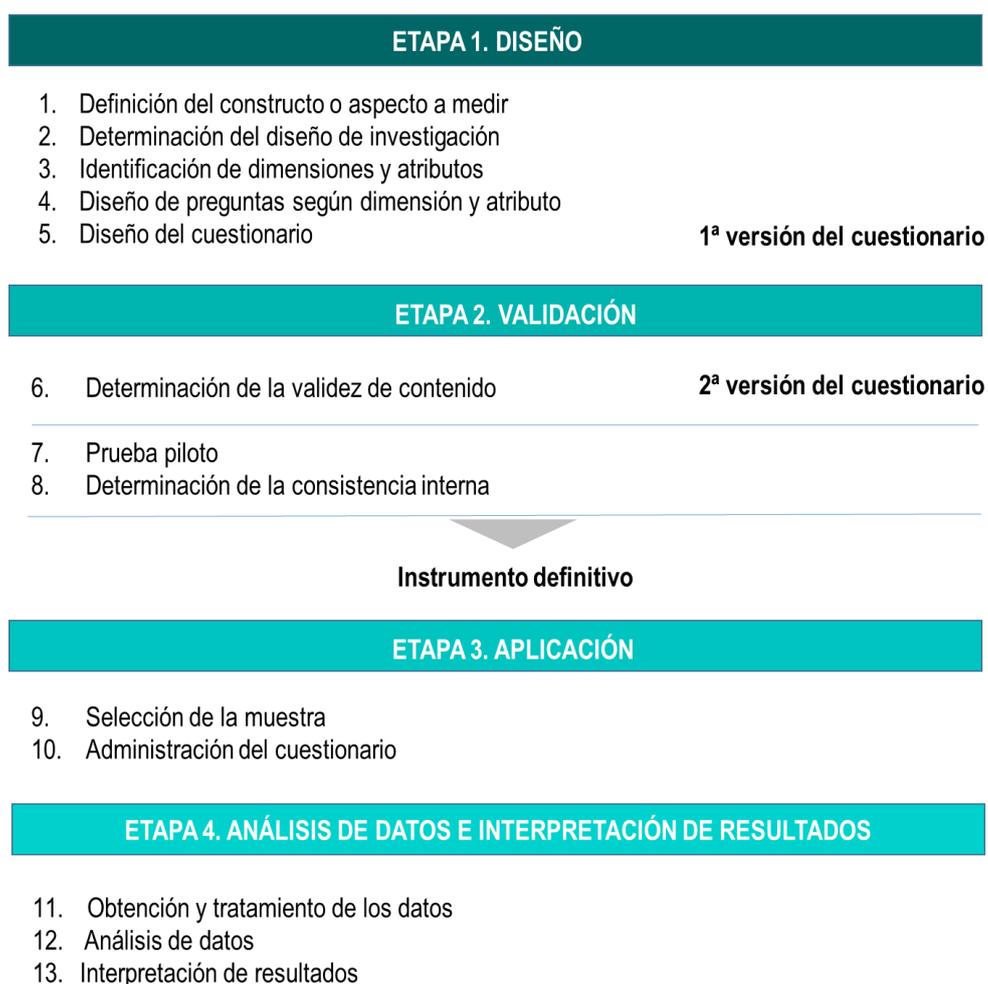


Figura 4.11. Esquema de proceso del desarrollo del cuestionario de valoración.

A continuación se desarrolla la metodología de cada una de las cuatro etapas y se muestran los resultados obtenidos hasta la obtención del cuestionario definitivo y su administración (etapas 1, 2 y 3). Los resultados obtenidos tras la aplicación del cuestionario y su análisis se muestran en el capítulo de Resultados de la memoria.

4.9.2.1. Etapa 1. Diseño del cuestionario de valoración

La elaboración del cuestionario se desarrolló en base a las recomendaciones publicadas (244–246), en las siguientes etapas:

1. **Definición del constructo o aspecto a medir.** Este constructo fue la satisfacción del profesional usuario del Sistema ePASE[®], entendida como “la percepción que el profesional tiene sobre el grado en el que se han cumplido sus necesidades y expectativas” (definición adaptada del término *satisfacción del cliente* según los estándares de calidad de la ISO 10004:2012) (247).
2. **Determinación del diseño de investigación.** Se decidió realizar un estudio descriptivo transversal de prevalencia.
3. **Identificación de las dimensiones a valorar y atributos.** Se consideraron seis dimensiones como componentes de la satisfacción del profesional en relación al proceso de preparación de QT parenteral asistida por ePASE[®]:
 1. Usabilidad de la tecnología: asistencia al proceso de preparación de QT parenteral.
 2. Calidad del proceso de preparación de QT parenteral.
 3. Seguridad del proceso de preparación de QT parenteral.
 4. Eficiencia del proceso de preparación de QT parenteral.
 5. Aspectos humanísticos.
 6. Satisfacción global.

Para cada dimensión, se identificaron las variables a evaluar a partir de las cuales se diseñaron después las preguntas del cuestionario (figura 8.8 del anexo IId).

4. **Diseño de las preguntas según dimensión y atributo.** La primera versión de cuestionario (tabla 8.8 anexo IId) constó de 20 ítems o preguntas cerradas a valorar mediante una escala *tipo Likert* con cinco grados de respuesta (grado de acuerdo= 1 (muy poco), 2 (poco), 3 (regular), 4 (bastante), 5 (mucho)). También se incluyó un apartado de “Sugerencias y Comentarios” para que los profesionales expresaran aspectos no recogidos anteriormente.

Estas preguntas fueron redactadas de acuerdo a las recomendaciones básicas para la elaboración de cuestionarios: cada pregunta planteada debía estar formulada de forma que contuviera una única respuesta expresada de forma inequívoca, las preguntas debían estar redactadas de forma concisa y sencilla y no debían contener dobles negaciones (244,246).

5. Composición del cuestionario completo. El cuestionario completo constó de tres partes:

- **Introducción.** Se incluyó una breve introducción inicial para informar del objetivo del cuestionario, de la participación voluntaria y anónima, y del tratamiento confidencial de los datos. Así mismo, se agradecía al profesional su colaboración.
- **Características sociodemográficas del profesional encuestado.** Tras la introducción se incluyó un conjunto de preguntas relativas a las características del profesional que pudieran influir en su valoración de la tecnología: grupo profesional (farmacéutico, enfermero), edad, sexo, situación laboral, jornada laboral, turno de trabajo, experiencia en preparación de QT y experiencia en preparación de QT con ePASE®.
- **Cuestionario de valoración del Sistema ePASE®**, tal como se describe en el apartado 4.

4.9.2.2. Etapa 2. Validación del cuestionario

6. Determinación de la validez de contenido. La validez de contenido se define como el grado en que un instrumento refleja un dominio específico de contenido de lo que se mide. La validez de contenido constituye un proceso básicamente cualitativo, basado en el perfecto conocimiento del tema que se trata, que pretende garantizar la representatividad y relevancia de las preguntas formuladas (245).

Para determinar la validez de contenido de la 1ª versión del cuestionario, se solicitó el **juicio de tres expertos** (248) (2 farmacéuticos y 1 enfermera del SF) conocedores del proceso de preparación de QT y del Sistema ePASE®.

A cada experto se le envió por correo electrónico una plantilla estandarizada (figura 8.9 del anexo IId) para la valoración de la **claridad**, **coherencia** y **relevancia** de cada uno de los ítems o preguntas del cuestionario, utilizando una escala ordinal del 1 (no cumple criterio) al 4 (cumple criterio). También se solicitó la valoración de la suficiencia de las 6 dimensiones de estudio. En la tabla 4.13 se definen los distintos atributos o categorías valoradas.

Tabla 4.13. Definición de las categorías evaluadas por los expertos para determinar la validez de contenido del cuestionario.

CATEGORÍA	DEFINICIÓN	EVALUACIÓN
Claridad	El ítem se comprende fácilmente, es decir, su sintáctica y semántica son adecuadas	Por cada ítem
Coherencia	El ítem tiene relación lógica con la dimensión o indicador que está midiendo	
Relevancia	El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido	
Suficiencia	Los ítems que pertenecen a una misma dimensión bastan para obtener la medición de esta	Por cada dimensión

La plantilla de valoración también incluyó un campo de observaciones para que pudieran aportar sugerencias de mejora al respecto.

Las valoraciones medias obtenida por cada ítem en cuanto a claridad, coherencia y relevancia y las valoraciones de cada dimensión en cuanto a suficiencia se muestran en las tablas 8.9 y 8.10 del anexo IId. En ambos casos se calculó el grado de acuerdo entre las valoraciones de los expertos para cada ítem y cada dimensión, mediante el **coeficiente W de Kendall** (249). Este coeficiente constituye una prueba no paramétrica que permite conocer el grado de concordancia entre varios jueces cuando la escala de valoración es ordinal. Su valor oscila entre -1 y 1 (generalmente entre 0-1), de manera que el valor 0 indica que el acuerdo no es mayor que el esperado por azar y el 1 que el acuerdo es perfecto.

En general, los ítems fueron valorados positivamente en cuanto a la claridad en su redacción, coherencia y relevancia, con medias en la puntuación que oscilaron entre 3,0 y 4,0. El grado de acuerdo entre expertos fue bueno, con valores del coeficiente W de Kendall entre 0,78 y 1,00, aunque no estadísticamente

significativo en los ítems 5, 9, 10,11, 12,13, 14 y 19. Respecto a la valoración de la suficiencia de las dimensiones, las puntuaciones otorgadas a la Usabilidad del Sistema ePASE®, e impacto en la Calidad y Seguridad de la preparación de QT (con puntuaciones medias de 2,6, 3,3 y 2,3 respectivamente) reflejaron la necesidad de incrementar el número de ítems en estas tres dimensiones para poder evaluarlas completamente.

A partir de las aportaciones de los expertos, se elaboró una 2ª versión del cuestionario en la que se modificó la redacción de 6 ítems, se incluyeron 6 ítems más y se eliminaron 3. Estas modificaciones se acordaron por mayoría de expertos y se resumen en las tablas 8.11 y 8.12 del anexo IId. En la tabla 8.13 se muestran los ítems de la 2ª versión del cuestionario.

7. Prueba piloto. Como paso previo a la administración del cuestionario en la población de estudio, se llevó a cabo una prueba piloto en una muestra pequeña de profesionales, con el fin de depurar el cuestionario, permitir identificar deficiencias o anomalías en su aplicación, corregir ambigüedades y problemas de comprensión en las preguntas y permitió comprobar si se comprendían bien las instrucciones, las preguntas tenían sentido y provocaban la respuesta esperada en el encuestado y si la duración del cuestionario era adecuada.

En ella participaron 9 profesionales (3 farmacéuticos y 6 técnicos de farmacia) pertenecientes al Servicio de Farmacia de un hospital con características similares a las de la población de estudio. El motivo de escoger otro centro, fue el de no reducir la muestra de encuestados en nuestra población de estudio. La principal diferencia existente entre ambos centros la determinó la formación académica del personal implicado en la elaboración de quimioterapia parenteral (enfermería en nuestra población de estudio, y técnico de farmacia en el centro piloto).

Para ejecutar la prueba piloto se programó una reunión con los profesionales implicados en la que se les entregó el cuestionario en formato papel y se les preguntó a cerca de las deficiencias potenciales previamente descritas. Para la cumplimentación del cuestionario se estableció un plazo de dos semanas. El porcentaje de participación fue del 100 %.

8. Determinación de la consistencia interna. A partir de las puntuaciones obtenidas en la prueba piloto, se determinó la fiabilidad o **consistencia interna** del cuestionario global, esto es, el grado en que los ítems medían el mismo constructo o dimensión teórica y eran coherentes entre sí (dentro de cada dimensión y en referencia al cuestionario global).

Esta consistencia interna se estimó a través del **coeficiente α de Cronbach** (250), definido según la ecuación 4.24, y cuyo valor oscila entre 0 y 1, siendo mayor la consistencia cuanto más se aproxima a 1 (251).

$$\alpha = \frac{N \times \bar{r}}{1 + (N - 1) \bar{r}}$$

Ecuación 4.25

N = nº de ítems; \bar{r} = correlación media entre ítems

Se asumió una consistencia interna aceptable cuando el valor de $\alpha > 0,70$. Dado que el valor obtenido del coeficiente α de Cronbach fue de 0,867, se consideró que el cuestionario presentaba una buena fiabilidad.

En la figura 8.10 del anexo IId se muestra la versión definitiva del cuestionario de valoración.

4.9.2.3. Etapa 3. Administración del cuestionario.

9. Selección de la muestra a estudiar

Población de estudio: el cuestionario se destinó a los usuarios del Sistema ePASE® del Servicio de Farmacia, concretamente a farmacéuticos/os y enfermeras/os con los siguientes criterios de exclusión:

- Personal técnico auxiliar de farmacia, debido al papel limitado que presenta en la preparación de QT parenteral (constituyen el personal responsable del acondicionamiento del material necesario para la preparación) lo que podría influir de forma negativa en la fiabilidad de la respuesta a las preguntas,

centradas en el subproceso de elaboración y validación, que el técnico auxiliar de farmacia desconoce.

- Profesionales sin formación sobre el proceso de preparación de QT asistido por ePASE® (entre ellos los residentes de farmacia de primer año).
- Profesionales que participaron como expertos en la determinación de la validez de contenido del cuestionario.

Tamaño muestral: dado el número limitado de la población de estudio, el cuestionario fue administrado a todos los profesionales que cumplieron los criterios de inclusión (17 enfermeras/os y 16 farmacéuticos).

10. Administración del cuestionario. El cuestionario se entregó personalmente en formato papel a cada profesional y se concedió un plazo de dos semanas para su cumplimentación.

4.9.2.4. Etapa 4. Análisis de resultados

11. Obtención y tratamiento de datos. Los resultados obtenidos fueron transferidos a una hoja de cálculo Excel® para su análisis estadístico con el programa SPSS® (IBM Corporation).

12. Análisis de resultados.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las características de los profesionales encuestados (grupo profesional, edad, sexo, situación laboral, jornada laboral, turno de trabajo, experiencia en preparación de QT y experiencia en preparación de QT con ePASE®).

En segundo lugar, se realizó un análisis descriptivo de la valoración de los profesionales para ítem del cuestionario:

- **Variable principal:**
 - o Frecuencia relativa de cada rango de puntuación (1-5) para la valoración global del Sistema ePASE® (ítem 23).

- **Variables secundarias:**
 - Frecuencias relativas de cada rango de puntuación (1-5) para la valoración de los ítems 1-22.
 - Frecuencia relativa de **valoraciones positivas (puntuación= 4 ó 5)** obtenida en cada ítem (1-23).
- Los resultados correspondientes al apartado de “Sugerencias y Comentarios” se recogieron y agruparon por categorías en función de su contenido para su exposición y análisis.

En tercer lugar, se analizó la influencia de las características de los profesionales en la valoración otorgada a cada uno de los ítems evaluados. Para facilitar el análisis, las variables de tipo cuantitativo se transformaron en categóricas ordinales.

Por último, se calculó de nuevo la fiabilidad del cuestionario a partir del coeficiente α de Cronbach para el cuestionario global.

4.10. VARIABLES RECOGIDAS

Las variables recogidas durante el estudio y su caracterización para el análisis estadístico, se muestran en las tablas 4.14-4.18.

Tabla 4.14. Variables descriptivas relacionadas con el paciente.

Variables	Características
Características sociodemográficas	
Edad al inicio del estudio (años)	Cuantitativa continua
Sexo	Catagórica binaria (0 -Hombre/ 1 – Mujer)
Neoplasia	
Diagnóstico	Catagórica polinómica
Servicio Clínico	Catagórica polinómica (0- Dermatología, 1- Hematología, 2- Medicina Digestiva, 3- Oncología, 4- Urología)

Tabla 4.15. Variables descriptivas de las preparaciones parenterales.

Variables	Características
Identificación	
Nº de administración	Cuantitativa continua
Esquema Farmacoterapéutico del que forma parte	Catagórica polinómica
Composición	
Fármaco	Catagórica polinómica
Vehículo o continente (bolsa EVA, jeringa o infusor)	Catagórica polinómica (0- Vehículo, 1-Bolsa EVA, 2- Jeringa, 3- Infusor)
Componente del vehículo	Catagórica polinómica (0- SF 0,9%, 1-G5%, 2- GS)
Dosis de fármaco prescrita (mg)	Cuantitativa continua
Volumen de fármaco prescrito (mL)	Cuantitativa continua
Volumen de vehículo prescrito (mL)	Cuantitativa continua

Tabla 4.16. Variables relacionadas con el proceso de preparación.

Variables	Características
Acondicionamiento	
Técnico auxiliar que acondiciona el tratamiento	Catagórica polinómica
Elaboración	
Enfermera que elabora	Catagórica polinómica
Cámara de Seguridad Biológica en la que se elabora	Catagórica polinómica (0-CSB-II 1, 1-CSB-II 2, 2-Sala Blanca)
Elaboración con ePASE®	Catagórica binaria (0-No, 1-Sí)
Fecha de elaboración (dd/mm/aaaa)	Cuantitativa continua
Hora de inicio de la elaboración (hh:mm)	Cuantitativa continua
Turno de preparación	Ordinal (0- Turno 1º, 1- Turno 2º, 2- Turno 3º, 3- Atención continuada)
Información relativa a la Hoja de Preparación	
Especialidad farmacéutica prescrita (fármaco)	Catagórica polinómica
Número de viales prescritos	Cuantitativa continua
Especialidad (vehículo) o continente prescritos	Catagórica polinómica
Validación farmacéutica técnica	
Farmacéutico validador	Catagórica polinómica

Tabla 4.17. Variables relacionadas con el resultado del control de calidad

Variables	Características
Resultado del Control de calidad cualitativo	
Control de calidad estándar (visual) y control de calidad tecnológico (lectura de DM)	
Control de calidad mediante lectura DM	Catagórica binaria (0-No, 1-Sí)
Resultado del control de calidad	Catagórica binaria (0-Correcto, 1- Incorrecto(error cualitativo))
Ocurrencia de alguna incidencia	Catagórica binaria (0-No, 1-Sí)
Descripción de la incidencia	Catagórica polinómica
Control de calidad tecnológico (lectura de DM)	
Enfermero/a que realiza el control	Catagórica polinómica
Especialidad farmacéutica leída	Catagórica polinómica
Hora de lectura de cada vial/ vehículo (hh:mm)	Cuantitativa continua
Resultado de la verificación con DM	Catagórica polinómica (0-Componente correcto, 1- Componente incorrecto, 2- Código incorrecto, 3- Secuencia incorrecta, 4.- Validación manual)
Resultado del control de calidad cuantitativo	
Control de calidad estándar (semicuantitativo) y control de calidad tecnológico (gravimetría)	
Control de calidad mediante gravimetría	Catagórica binaria (0- No, 1- Sí)
Resultado del control	Catagórica binaria (0-Correcto, 1-Incorrecto (error cuantitativo))
Peso Teórico del componente (fármaco/vehículo) (g)	Cuantitativa continua
Dosis Teórica del componente (mg)	Cuantitativa continua
Ocurrencia de alguna incidencia	Catagórica binaria (0- No, 1- Sí)
Descripción de la incidencia	Catagórica polinómica
Control de calidad tecnológico (gravimetría)	
Enfermero/a que realiza el control	Catagórica polinómica
Hora de inicio de la preparación (hh:mm)	Cuantitativa continua
Hora de fin de la preparación (hh:mm)	Cuantitativa continua
Peso Real del componente (g)	Cuantitativa continua
Dosis Real del componente (mg)	Cuantitativa continua
Error de dosificación- EGP (%)	Cuantitativa continua

Tabla 4.18. Variables relacionadas con los errores de preparación.

Variables	Características
Subtipo de error (EP)	Catagórica polinómica (0- Cualitativo en la especialidad de vehículo, 1- Cualitativo en la especialidad de fármaco, 2- Cuantitativo en el volumen de vehículo, 3- Cuantitativo en la dosis de fármaco)
Fuente de identificación	Catagórica polinómica (0-Control de calidad tecnológico, 1- Validación técnica de enfermería, 2- Validación técnica farmacéutica)
Subproceso en el que se intercepta	Catagórica (0-Acondicionamiento; 1-Elaboración, 2-Validación Farmacéutica Técnica)
Subproceso en el que se origina	Catagórica polinómica (0-Acondicionamiento; 1-Elaboración, 2-Validación Farmacéutica Técnica)
Causa posible	Catagórica polinómica

4.11. FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS

La información relativa a los esquemas y preparaciones de QT prescritos y preparados durante el período de estudio se obtuvo de la base de datos del programa Farmis-Oncofarm[®] (v 2011.0.4.2, IMF, SL), a través del módulo de estadística. Para la obtención del listado de esquemas se realizó la consulta: Tratamientos -> Estadísticas -> Pacientes -> (por) EFT/Protocolo. Para la obtención del listado de preparaciones, se hizo la consulta: Tratamientos-> Estadísticas -> Mezclas. En ambos casos se establecieron filtros de fecha.

La información relativa al resultado del control de calidad tecnológico de las preparaciones parenterales elaboradas con ePASE[®] se obtuvo de la base de datos de Farmis-Oncofarm[®] (v 2011.0.4.2, IMF, SL), a través del módulo de estadística de ePASE[®]. Los informes creados se exportaron a Excel para su análisis estadístico. Para la obtención de los resultados del control cualitativo se realizó la consulta: ePASE -> Estadísticas -> Control cualitativo ePASE -> Incidencias/Acciones. Para la obtención de los resultados del control cuantitativo se realizó la consulta: ePASE -> Estadísticas -> Control cuantitativo ePASE -> (por) Preparación. En ambos casos, se establecieron filtros de fecha y de tipo de protocolo (“Antineoplásico”) y se seleccionó tipo de informe “con Detalle”. Los informes obtenidos de esta manera se ampliaron mediante la agregación de variables adicionales (gracias al carácter configurable de las estadísticas).

Los tiempos de exposición de los preparadores a los diferentes fármacos se obtuvieron de la base de datos de Farmis-Oncofarm[®] (v 2011.0.4.2, IMF, SL), a través del módulo de estadística de ePASE[®]. Los informes creados se exportaron a Excel para su análisis estadístico. Para su obtención se realizó la consulta: ePASE -> Estadísticas -> Control cuantitativo ePASE -> por tiempo de exposición por manipulador.

La información relativa a los EP ocurridos durante el período de estudio se obtuvo, a partir del módulo de estadística de Farmis-Oncofarm[®] (v 2011.0.4.2, IMF, SL) en las preparaciones elaboradas con el Sistema ePASE[®] y del registro manual en el Sistema de Gestión de Calidad en las preparaciones elaboradas sin soporte tecnológico.

4.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa Excel[®] 2013 (Microsoft Corporation) (252), y el paquete estadístico IBM SPSS Statistics[®] v. 20.0.0. (IBM Corporation) (253).

4.12.1. Pruebas estadísticas utilizadas para el contraste de hipótesis

Para el análisis inferencial de las variables de estudio se seleccionó la prueba estadística adecuada en función de las características de las variables y el tipo de muestra (tabla 4.19).

Tabla 4.19. Clasificación de pruebas estadísticas para el contraste de hipótesis en función de las variables de estudio.

Variable dependiente	Variable independiente						
	Cualitativa				Cuantitativa		
Cualitativa		Dos grupos		Más de dos grupos		Regresión logística	
		< 20% celdas	> 20% celdas	< 20% celdas	> 20% celdas		
	Muestras independientes	Yates	Fisher	Chi cuadrado			
	Muestras dependientes	McNemar		Cochran			
Cuantitativa		Dos grupos		Más de dos grupos			
		Paramétrico	No param.	Paramétrico	No param.	Param.	No param.
	Muestras independientes	t-Student	Mann-Whitney	ANOVA	Kruskall-Walis	Corr Pearson	Corr Spearman
	Muestras dependientes	t-Student apareada	Wilcoxon	ANOVA	Friedman	Regresión lineal Regresión de Cox	

Previo al análisis de las **variables cuantitativas continuas**, se comprobó el cumplimiento de las **condiciones de parametricidad** para determinar el tipo de prueba estadística a utilizar (paramétrica o no). Este supuesto implica el cumplimiento de las siguientes condiciones: 1) variables cuantitativas continuas, 2) distribución normal de las muestras, 3) varianzas similares y 4) tamaño de las muestras mayor a 30 casos.

- **Comprobación del supuesto de normalidad.** Para verificar la normalidad de las variables se utilizó la **prueba de Kolmogorow-Smirnov**, que se basa en comparar la distribución acumulada de los valores de la muestra con la distribución acumulada que se obtendría en el supuesto que siguiera exactamente una ley Normal de media μ y varianza σ^2 . Se asumió que la variable cuantitativa seguía una distribución normal cuando el resultado de la prueba Kolmogorow-Smirnov fue **$p > 0,05$** .
- **Comprobación de la homogeneidad de varianzas.** El supuesto de igualdad de varianzas se verificó con la **prueba de Levene**. Se asumió que las varianzas fueron homogéneas cuando el resultado de prueba de Levene fue **$p > 0,05$** .

4.12.1.1. Pruebas de comparación de medias para muestras independientes

4.12.1.1.1. Pruebas paramétricas

Para la comparación de dos medias de variables independientes con distribución normal, se aplicó la prueba “**t**” de Student bilateral, con un nivel de confianza del 95% (254). El estadístico de contraste es:

$$t_0 = \frac{y_1 - y_0}{SE}$$

Ecuación 4.26

y_1 = Media en el grupo 1; y_0 = Media en el grupo 0; SE =Desviación estándar

Se asumió que las diferencias entre medias fueron estadísticamente significativas cuando el resultado de la prueba fue **$p \leq 0,05$** .

Para comparar más de dos medias que proceden de variables independientes que cumplen el supuesto de parametricidad, se aplicó la prueba **Análisis de la Varianza (ANOVA)**, fijando un nivel de confianza del 95% (254). Se asumió que las diferencias entre medias eran estadísticamente significativas cuando el resultado de la prueba fue **$p \leq 0,05$** .

4.12.1.1.2. Pruebas no paramétricas

Cuando las variables vulneraron el supuesto de parametricidad, se aplicó la prueba de **U de Mann-Whitney**, para la comparación de dos muestras independientes, o la **prueba de Kruskal-Wallis**, para la comparación de más de dos muestras independientes. En ambos casos, se fijó un nivel de confianza del 95% y se asumió que las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas cuando el resultado de prueba fue $p \leq 0,05$.

4.12.1.2. Pruebas de comparación entre proporciones

Para la comparación de dos o más proporciones en grupos independientes se aplicó la **prueba χ^2 de Pearson**, que compara una distribución observada a una teórica conocida o desconocida. Se fijó un nivel de confianza del 95%. Cuando las frecuencias esperadas de un grupo fueron inferiores a 5 se aplicó la **corrección de Fisher** (255).

El índice χ^2 , es una prueba de homogeneidad e independencia y mide la discrepancia entre dos proporciones, observadas en grupos independientes. Este estadístico de contraste es:

$$X^2 = \sum_{j=1}^c \sum_{i=1}^r \frac{(o_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

Ecuación 4.27

o_{ij} = proporción observada; e_{ij} = proporción esperada

Cuando la distribución observada y la esperada son idénticas ($o_{ij}=e_{ij}$), el índice χ^2 vale 0, y este valor va aumentando a medida que las diferencias entre las proporciones se hacen más grandes.

Se asumió que las diferencias entre proporciones fueron estadísticamente significativas cuando el resultado de prueba fue $p \leq 0,05$.

4.12.2. Medidas de asociación e impacto

El valor χ^2 no es una medida de la intensidad de la relación entre dos variables categóricas porque aumenta con el número total de casos. Para medir la intensidad de relación entre una exposición y una respuesta binaria, se utilizaron el Riesgo Relativo (RR) y la Razón de Odds (*Odds Ratio* OR) (256).

4.12.2.1. Riesgo Relativo

El Riesgo Relativo o la Razón de Riesgos indica el número de veces que un evento es más frecuente en un grupo (los expuestos a un cierto factor) con relación a otro (los no expuestos). Su valor resulta de dividir el riesgo del fenómeno en la población expuesta por la de la no expuesta:

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{a_1/n_1}{a_0/n_0}$$

Ecuación 4.28

R₁= riesgo en la población expuesta; **R₀**= riesgo en la población no expuesta; **a₁**= casos en la población expuesta; **n₁**=población expuesta; **a₀**= casos en la población no expuesta; **n₀**=población no expuesta

El RR es una medida de fuerza de asociación que únicamente puede calcularse en los estudios de cohortes, donde se puede estimar el riesgo en la población expuesta y en la población general. El RR sólo toma valores positivos, pudiéndose distinguir 3 situaciones:

- **RR > 1**. El riesgo del evento es mayor en la población expuesta, por tanto, la exposición es un **factor de riesgo** para dicho evento.
- **RR < 1**. El riesgo del evento es menor en la población expuesta, por tanto, la exposición es un **factor protector** frente a dicho evento.
- **RR = 1**. El riesgo es el mismo en ambas poblaciones: expuesta y no expuesta, por tanto, **no existe asociación** entre exposición y evento.

Los RR y sus correspondientes IC95% se calcularon a partir de la macro! COR del paquete estadístico SPSS. Se asumió que la relación entre la exposición y la respuesta fue estadísticamente significativa cuando el IC95% del RR no incluía el 1.

4.12.2.2. Razón de Odds

La Razón de Odds es una medida derivada del RR que se define como el cociente entre la odds del fenómeno en la población expuesta y la odds del fenómeno en la población no expuesta. Se obtiene a partir de la ecuación 4.29. Cuando la incidencia del fenómeno es rara, la OR es un estimador del RR.

$$OR = \frac{R_1/(1 - R_1)}{R_0/(1 - R_0)} = \frac{\frac{a_1/b_1}{n_1/n_1}}{\frac{a_0/b_0}{n_0/n_0}} = \frac{a_1/b_1}{a_0/b_0} = \frac{a_1 b_0}{a_0 b_1}$$

Ecuación 4.29

R_1 = riesgo en la población expuesta; R_0 = riesgo en la población no expuesta; a_1 = casos en la población expuesta; n_1 =población expuesta; a_0 = casos en la población no expuesta; n_0 =población no expuesta

4.12.2.3. Aumento de Riesgos en los expuestos

El Aumento Absoluto del Riesgo (AAR) es una medida de impacto, que permite determinar, qué parte del riesgo que tiene la población expuesta se debe a la exposición, o, dicho de otra manera, el riesgo que podría evitarse si la población no hubiera estado expuesta. El AAR se obtiene a través de la ecuación 4.30:

$$RD = R_1 - R_0 = \frac{a_1}{n_1} - \frac{a_0}{n_0}$$

Ecuación 4.30

R_1 = riesgo en la población expuesta; R_0 = riesgo en la población no expuesta; a_1 = casos en la población expuesta; n_1 =población expuesta; a_0 = casos en la población no expuesta; n_0 =población no expuesta

Los AAR y sus IC95% se calcularon a partir de la macro! COR del paquete estadístico SPSS.

4.12.2.4. Número Necesario para Dañar (NND) (239)

El Número Necesario a Dañar indica el número de pacientes a tratar en el grupo experimental para observar un efecto adverso adicional en comparación con el grupo control. El NND se calcula como el inverso del aumento absoluto del riesgo (AAR):

$$NND = 1/AAR = 1/(R_1 - R_0)$$

Ecuación 4.31

R_1 = riesgo del efecto en el grupo experimental; R_0 = riesgo en el grupo control

4.12.3. Modelos estadísticos inferenciales: Regresión Logística Binaria

El modelo de Regresión Logística Binaria permite relacionar una variable de respuesta binaria (como el hecho de que ocurra un error de preparación), con factores cuantitativos y categóricos y cuantificar la intensidad de relación entre dicha variable y los factores (257).

Para una variable dependiente binaria Y y una variable independiente X , este modelo, supone que la media $\mu_{x/y}$ de los valores Y para cada posible valor de X sigue una función logística (figura 4.12).

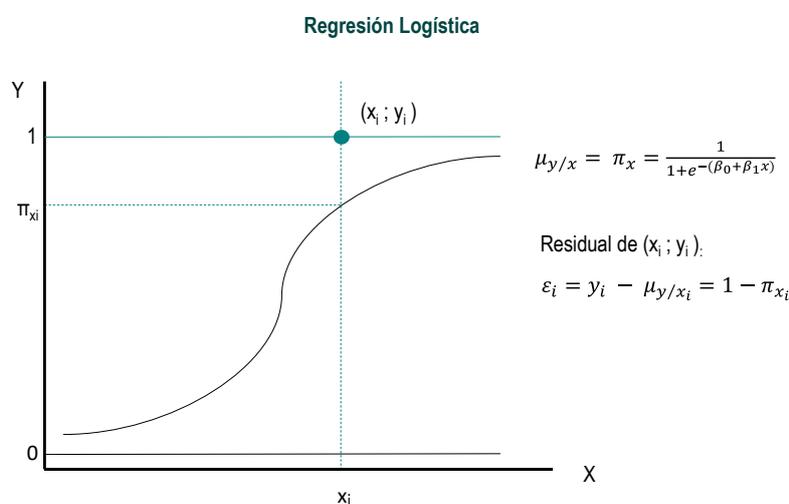


Figura 4.12. Modelo de Regresión Logística

Los coeficientes β_0 y β_1 son los parámetros de este modelo y ε_i es el término de error o residual:

$$y_i = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x)}} + \varepsilon_i = \pi_i + \varepsilon_i$$

Ecuación 4.32

Los parámetros β_0 y $\beta_1 \dots$ del modelo de regresión logística se estiman con el método de máxima verosimilitud. El valor de la función de verosimilitud $L(\beta)$ de un modelo estimado, representa la probabilidad de reproducir los datos de la muestra a partir de dicho modelo.

Construcción del modelo de Regresión Logística Binaria.

Los modelos de regresión logística desarrollados en el proyecto de investigación, se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS.

La aplicación de este modelo permitió estimar la **Razón de Odds (OR)** como medida de asociación entre la variable dependiente y las variables independientes (covariables) incluidas en el modelo (de manera conjunta). La modelización se llevó a cabo de forma sistemática, en las siguientes etapas (258):

1. En primer lugar, se realizó un **análisis univariante** para cada covariable, con el objetivo de evaluar su potencial de confusión o modificación del efecto. Las variables con un valor $p > 0.2$ fueron excluidas del modelo (criterios de Mickey y Greenland) (259).
2. En segundo lugar, se llevó a cabo un **análisis multivariante** con las variables seleccionadas. Se evaluó la presencia de posibles interacciones de primer orden entre las covariables incluidas. Se creó un modelo máximo inicial (con los factores de confusión seleccionados y las posibles interacciones). Para seleccionar las interacciones significativas, se utilizó el procedimiento de eliminación por pasos secuencial de acuerdo con la razón de verosimilitud (BSTEP, $p \leq 0,05$).
3. A partir de este modelo máximo, se evaluó la posibilidad de simplificarlo sin afectar de manera relevante la OR calculada.
 - a. Si la diferencia entre la OR ajustada (OR_a) y sin ajustar (OR) fue superior al 10 %, se escogió el modelo de referencia.
 - b. Si hubo uno o más modelos reducidos candidatos (diferencia OR < 10 %) se escogió aquel con las estimaciones más precisas (IC95% del OR más estrecho).
 - c. Si hubo dos modelos con exactitud similar, se consideraron las ventajas e inconvenientes teórico-prácticos de cada modelo.

El contraste de hipótesis se realizó mediante **el estadístico de Wald**. Se asumió que existía una asociación entre respuesta y variable estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

4.12.4. Aplicación de pruebas estadísticas en el estudio

4.12.4.1. Análisis descriptivo

La descripción de las variables analizadas en el estudio se realizó en función de sus características:

- Las variables categóricas (binarias, polinómicas u ordinales) se describieron como frecuencias absolutas y relativas, acompañadas de su IC95% (260).
- En el caso de variables cuantitativas (261), se analizó en primer el cumplimiento del supuesto de normalidad, mediante la prueba de Kolmogorow-Smirnov.
 - o Las variables con distribución normal, se describieron a través de la media e IC 95% como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente.
 - o Las variables con distribución asimétrica, se describieron a través de mediana y los cuartiles 25 y 75, como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente.

4.12.4.2. Análisis inferencial

4.12.4.2.1. Análisis descriptivo de los errores de preparación interceptados

La comparación entre incidencias mensuales de EP, así como de las prevalencias de EP en función de los días de la semana o el turno de trabajo se llevó a cabo mediante la aplicación de la prueba χ^2 para proporciones, tanto para la prevalencia global de EP como para cada subtipo de EP (cuali/ cuantitativo) y componente (vehículo/ fármaco). Se consideró la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

4.12.4.2.2. Análisis y cuantificación del impacto de diversas variables en la aparición de errores durante la preparación de quimioterapia parenteral.

La intensidad de asociación entre los factores estudiados y el riesgo de error se evaluó a través de la *Odds Ratio* (OR). Dicho parámetro se obtuvo a partir de un modelo de Regresión Logística Binaria multivariante estratificado según naturaleza del error

interceptado (cuantitativa o cualitativa). La construcción de este modelo se explica en detalle en el apartado 4.12.3.

El contraste de hipótesis se llevó a cabo mediante la prueba de Wald (con una distribución χ^2). Se consideró que existía una asociación estadísticamente significativa entre los factores estudiados y el riesgo de error cuando $p < 0,05$.

4.12.4.2.3. Valoración de la efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar de la preparación de quimioterapia

En primer lugar, se llevó a cabo una descripción de la población de preparaciones incluidas en cuanto Servicio. Se determinó la similitud de ambas cohortes de preparaciones en cuanto a proporción de componentes (fármaco y vehículo) así como de profesionales implicados (técnico auxiliar, enfermera/o y farmacéutico/a) mediante la aplicación de la prueba χ^2 para proporciones. Se consideró la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

En el análisis principal de efectividad se compararon las prevalencias de EP interceptados en el grupo experimental con respecto al grupo control, utilizando como medida de asociación el Riesgo Relativo (RR) y su correspondiente IC95%. Así mismo, se calcularon el AAR y el NNT tanto para la capacidad de interceptación de EP global como para cada subtipo de error (cuali/cuantitativo y componente afectado (vehículo/fármaco). La comparación entre prevalencias se realizó mediante la prueba χ^2 Mantel-Haenszel corregida, considerándose estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$ y el IC95% del RR no incluyó el 1. Para el cálculo de estos parámetros se utilizaron las Macros !COR V2009.07.03 y !NNT V2008.02.29 para SPSS.

Se compararon las medianas del tiempo de preparación entre los grupos de estudio mediante la prueba de comparación de medianas. La diferencia entre tiempos se consideró estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Así mismo, se compararon los costes ligados a la prevención y resolución de errores de preparación en ambos grupos de estudio mediante la aplicación de la prueba t de Student, en caso de distribución normal, o la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney, en caso de distribución asimétrica de los valores. Se consideró que existía una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

4.12.4.2.4. Valoración de la calidad percibida por el profesional respecto a la preparación de quimioterapia asistida

Se analizó la influencia de las características sociodemográficas de los profesionales en el grado de “Satisfacción Global” (variable principal) y en la valoración positiva (puntuación = 4 ó 5) otorgada a cada uno de los ítems evaluados.

El contraste de hipótesis se realizó con el test exacto de Fisher para comparación de proporciones cuando alguno de los valores esperados es menor de 5 (por lo que no pudo aplicarse la prueba χ^2). Se consideró que la variable sociodemográfica influía en la valoración de los ítems cuando $p < 0,05$.

CAPÍTULO 5: RESULTADOS

5.1. ASPECTOS GENERALES

5.1.1. Características de la población de pacientes en tratamiento con quimioterapia parenteral

Durante el desarrollo del proyecto de investigación, comprendido entre octubre 2011 hasta abril 2014 (fases de implantación, I, II y III), recibieron QT parenteral un total de 2034 pacientes diagnosticados de neoplasias malignas, el 58,1% hombres (n= 1181) y el 41,9% mujeres (n=853), con una mediana de edad al inicio del período de estudio de 64 años (P₂₅-P₇₅= 55-72 años).

La mayor parte de los pacientes fueron tratados por los Servicios Clínicos de Oncología (n= 1409; 69,3%) y Hematología (n= 400; 19,7%) y en menor medida por Urología (n=198, 9,7%), Medicina Digestiva (n= 25, 1,2%) y Dermatología (n=2, 0,1%). En la figura 5.1 se detallan los principales diagnósticos asociados a cada Servicio Clínico.

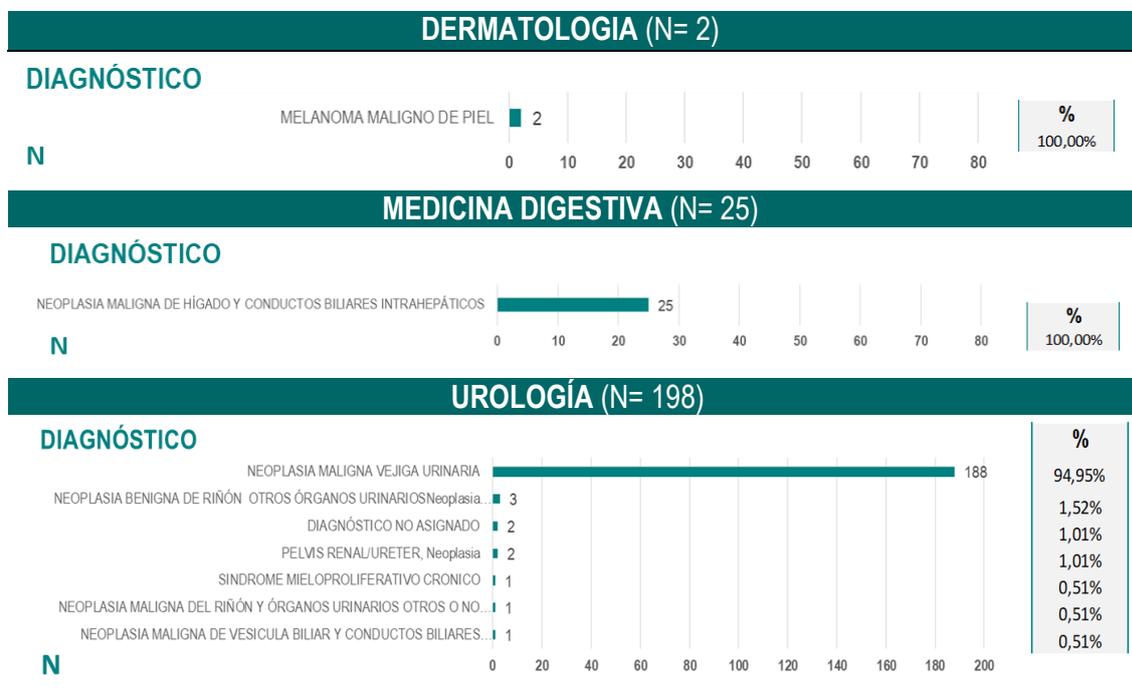
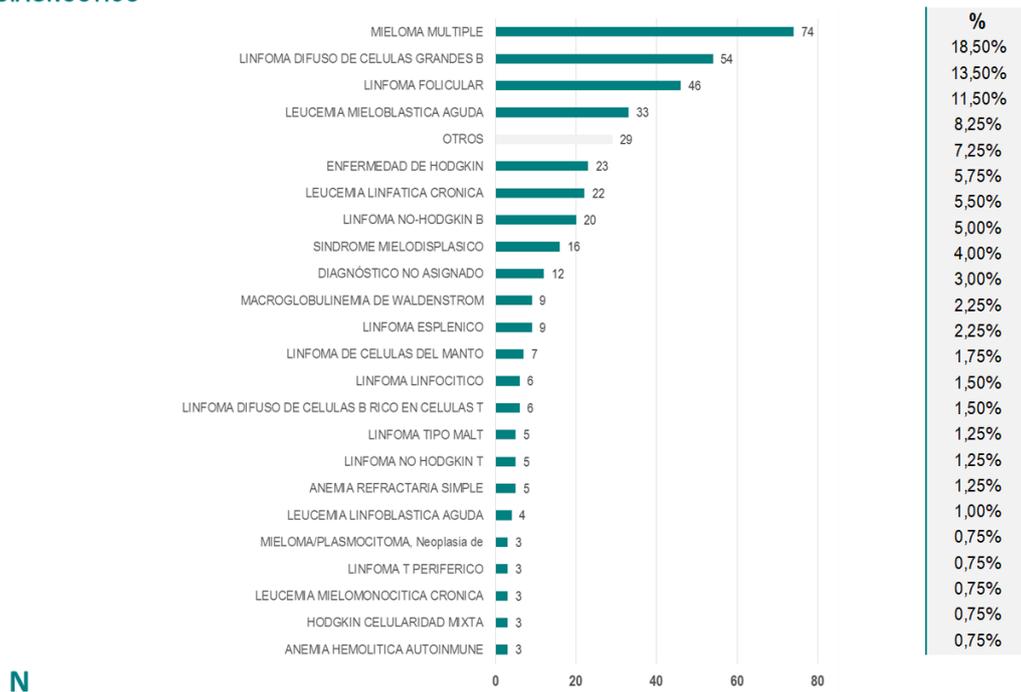


Figura 5.1. Distribución de la población de pacientes en función del diagnóstico clínico.

HEMATOLOGÍA (N= 400)

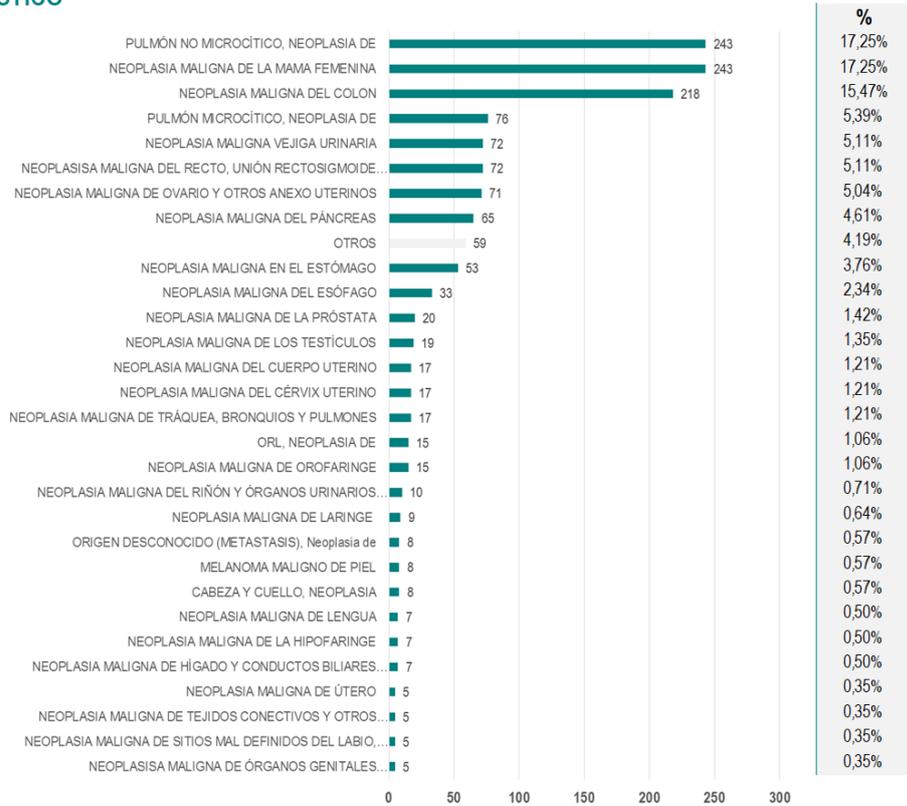
DIAGNÓSTICO



N

ONCOLOGÍA (N=1409)

DIAGNÓSTICO



N

Figura 5.1 (continuación). Distribución de la población de pacientes en función del diagnóstico clínico.

5.1.2. Implantación de la preparación de quimioterapia asistida por la tecnología

El proyecto de implantación de la preparación de QT parenteral asistida por ePASE® se inició en octubre de 2011, con una prueba piloto en la que se incluyeron únicamente los 15 antineoplásicos más frecuentes y 12 presentaciones de vehículos.

La cobertura de la preparación asistida se amplió de forma gradual hasta abarcar casi la totalidad de los fármacos disponibles (59 de un total de 63) con el objetivo de facilitar el proceso de adaptación del personal a la nueva metodología de trabajo (figura 5.2). Los fármacos no incluidos, así como el motivo de exclusión, se describen en el apartado 4.4.2 de esta memoria.

Aunque se integraron conjuntamente los controles de calidad cualitativo y cuantitativo, la verificación de las especialidades farmacéuticas mediante lectura de DM se suspendió temporalmente, desde el 11 de febrero al 23 de octubre de 2012, debido a la avería de la impresora de etiquetas. El 23 de octubre se reinició el control cualitativo sólo de los fármacos, debido al elevado número de incidencias en el control cualitativo de los vehículos, y el 18 de enero de 2013 se introdujo de nuevo éste último, tras la implantación de estrategias para reducir las incidencias (cambio de la zona de la bolsa de vehículo establecida para pegar el código DM, formación al personal implicado).

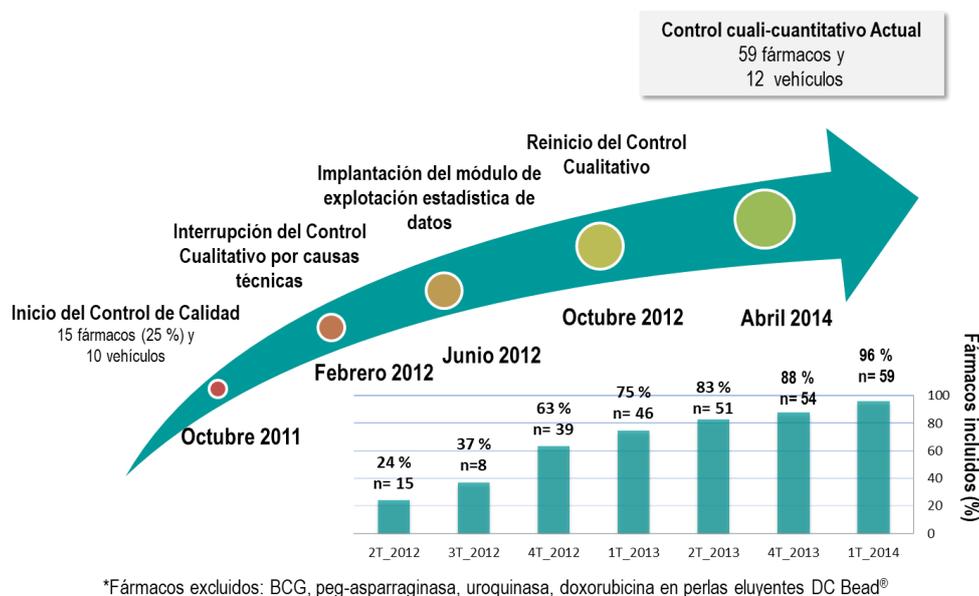


Figura 5.2. Evolución temporal del proceso de implantación del control de calidad tecnológico durante la preparación de QT parenteral/ Terapia de soporte en la Unidad de Oncología Farmacéutica del Hospital Universitario Dr. Peset.

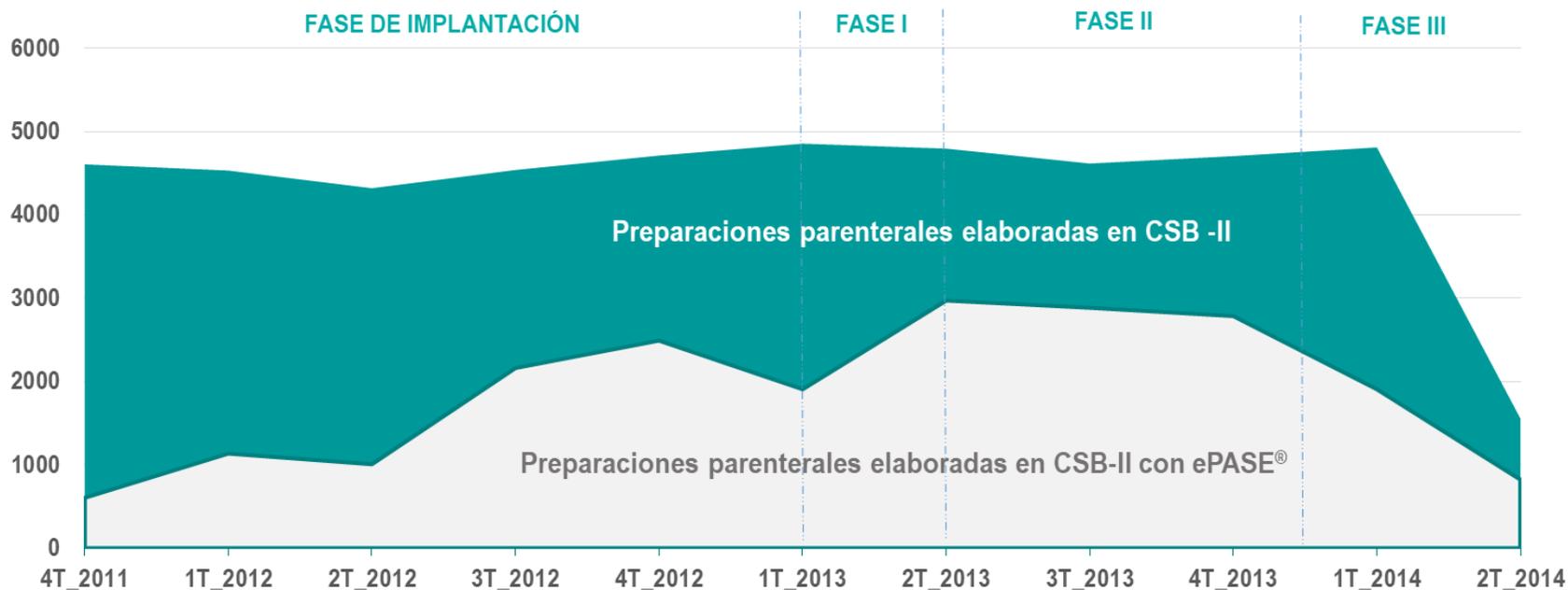
El proceso de implantación implicó la elaboración de Procedimientos Normalizados de Trabajo y su difusión al personal a través de sesiones formativas. Así mismo se crearon indicadores trimestrales de calidad asistencial relativos a los EP para su inclusión en el Sistema de Gestión de la Calidad (“Porcentaje de preparaciones controladas con ePASE[®]” y “Tasa de errores de preparación que no alcanzan al paciente”).

Desde la implantación de la preparación asistida hasta la finalización del estudio (entre octubre 2011 y abril 2014) se elaboraron en la UOF un total de 68887 preparaciones parenterales de fármacos antineoplásicos y de soporte, para 25936 tratamientos de QT. El 69,8% de estas preparaciones (n= 48058) se elaboraron en las CSB-II (1 o principal, acondicionada con ePASE[®] y 2 o de refuerzo, sin el sistema tecnológico), mientras que el 30,2% restante se elaboró en sala blanca (la mayoría de tratamientos de soporte). La cobertura global de la preparación asistida por ePASE[®] fue del 41,0% del total de preparaciones elaboradas en las dos CSB-II (n= 19725).

En la figura 5.3 se muestra el porcentaje relativo de preparaciones elaboradas con ePASE[®] respecto al total de elaboradas en las dos CSB-II a lo largo del proyecto de investigación. Los indicadores de cobertura trimestral permiten apreciar la variabilidad de esta cobertura y mejora en el tiempo, con valores mínimos (13,1%) al inicio de la fase de implantación, en el último trimestre de 2011, y máximos (62,5%) durante la Fase II, en el segundo y tercer trimestre de 2013. En la Fase III, se aprecia un descenso de la cobertura debido a la aleatorización 1:1 de las preparaciones al proceso asistido o al proceso estándar, para llevar a cabo el estudio de efectividad-seguridad comparada.

En la tabla 5.1 se muestra el número de preparaciones elaboradas de los fármacos más frecuentes durante el período de implantación y estudio (octubre 2011-abril 2014), y la cobertura de preparación asistida con ePASE[®] para cada uno de ellos. Las preparaciones de 5-FU y levofolínato fueron las más frecuentes y representaron el 32,8% del total de las elaboradas en CSB-II y el 35,8% del total de las elaboradas con ePASE[®]. La cobertura más baja de la preparación asistida se observó en las preparaciones de trastuzumab (23,7%) y bevacizumab (23,9%) y la más alta en las preparaciones de bendamustina (60,8%).

Nº de preparaciones



Preparaciones parenterales

Elaboradas en CSB-II 1 y 2 (n)	4608	4533	4321	4540	4713	4856	4797	4618	4706	4811	1555
Elaboradas con ePASE® (CSB-II 1) (n, %)	459 (10,0%)	1054 (23,3%)	851 (19,7%)	1883 (41,5%)	2355 (50,0%)	1880 (38,7%)	2943 (61,4%)	2845 (61,6%)	2746 (58,4%)	1891 (39,3%)	818 (52,6%)

Figura 5.3. Evolución trimestral de la cobertura de la preparación de quimioterapia asistida electrónicamente (porcentaje relativo de preparaciones elaboradas con ePASE® en relación a las elaboradas en CSB-II). Abreviaturas. CSB-II: Cabina de Seguridad Biológica.

Tabla 5.1. Distribución relativa de las preparaciones de los fármacos más frecuentes y cobertura de su preparación con ePASE®. Períodos de implantación e investigación (octubre 2011–abril 2014).

FÁRMACO	TOTAL DE PREPARACIONES ELABORADAS	PREPARACIONES ELABORADAS CON ePASE®
	N (% relativo)	N (% respecto al total de cada fármaco)
5-FU	9956 (20,7%)	4848 (48,7%)
LEVOFOLINATO CALCICO	5824 (12,1%)	2205 (37,9%)
BEVACIZUMAB	2245 (4,7%)	536 (23,9%)
PACLITAXEL	2228 (4,6%)	1074 (48,2%)
IRINOTECAN	2076 (4,3%)	1045 (50,3%)
OXALIPLATINO	2042 (4,2%)	1062 (52,0%)
AZACITIDINA	1976 (4,1%)	659 (33,4%)
CARBOPLATINO	1827 (3,8%)	857 (46,9%)
CICLOFOSFAMIDA	1688 (3,5%)	955 (56,6%)
RITUXIMAB	1660 (3,5%)	464 (28,0%)
ETOPOSIDO	1588 (3,3%)	812 (51,1%)
CISPLATINO	1542 (3,2%)	621 (40,2%)
GEMCITABINA	1511 (3,1%)	487 (32,2%)
BORTEZOMIB	1426 (3,0%)	416 (29,2%)
CETUXIMAB	1277 (2,7%)	353 (27,6%)
DOCETAXEL	1040 (2,2%)	443 (42,6%)
DOXORUBICINA	1019 (2,1%)	506 (49,7%)
TRASTUZUMAB	811 (1,7%)	192 (23,7%)
VINCRISTINA	621 (1,3%)	329 (53,0%)
CITARABINA	612 (1,3%)	213 (34,8%)
BENDAMUSTINA	452 (0,9%)	275 (60,8%)
EPIRUBICINA	440 (0,9%)	201 (45,7%)
PEMETREXED	421 (0,9%)	175 (41,5%)
MITOMICINA	408 (0,8%)	146 (35,8%)
BLEOMICINA	321 (0,7%)	138 (43,0%)
OTROS	3047 (6,3%)	713 (23,4%)
TOTAL	48058 (100,0%)	19725 (41,0%)

Cobertura asistencial del control de calidad tecnológico durante la preparación con ePASE®

No todas las preparaciones elaboradas con ePASE® fueron sometidas al control de calidad tecnológico completo (cualitativo y cuantitativo). Así, la cobertura global del control cualitativo fue del 47,5% (9377 preparaciones) y del control cuantitativo del 97,1% (19125 preparaciones) del total de preparaciones elaboradas con ePASE®.

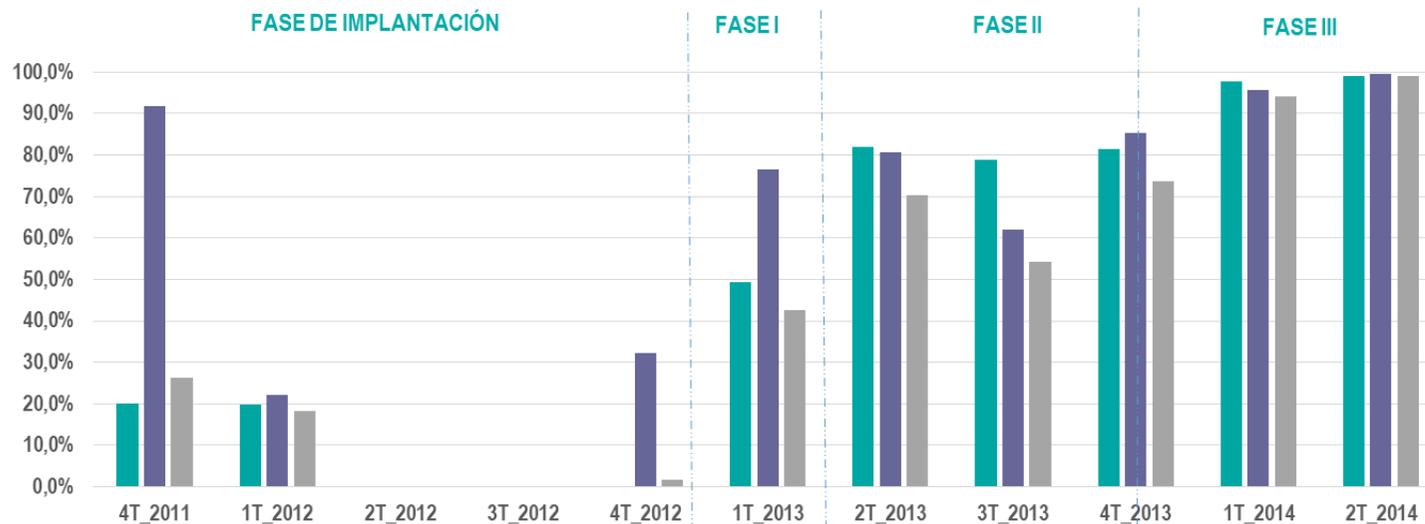
En la tabla 5.2 se resume la cobertura del control de calidad tecnológico cualitativo y cuantitativo durante la preparación de QT asistida, a lo largo de las distintas fases del estudio. La evolución trimestral de esta cobertura puede observarse en las figuras 5.4 y 5.5.

Tabla 5.2. Cobertura del Control de Calidad Tecnológico durante la preparación de quimioterapia parenteral con ePASE® observada en el proceso de implantación y las distintas fases del estudio.

	Implantación (Oct 2011- Dic 2012)	Fase I (Ene-Mar 2013)	Fase II (Abril – 21 Nov 2013)	Fase III (22 Nov 2013- Abr 2014)	Global
Preparaciones elaboradas	(n ¹ = 6602) (n ² = 6310)	(n ¹ = 1880) (n ² = 1726)	(n ¹ = 7643) (n ² = 6475)	(n ¹ = 3600) (n ² = 2826)	(n ¹ = 19725) (n ² = 17337)
Control de calidad cualitativo (lectura de DM)					
Vehículo²	4,5%	49,3%	80,3%	95,1%	52,0%
Fármaco¹	21,4%	76,6%	74,2%	95,5%	60,6%
Completo^{1,3}	5,4%	42,7%	63,9%	92,6%	47,5%
Control de calidad cuantitativo (gravimetría)					
Vehículo²	99,2%	99,1%	98,7%	98,2%	98,9%
Fármaco¹	96,7%	97,2%	97,6%	98,3%	97,4%
Completo^{1,3}	95,7%	97,1%	97,6%	97,9%	97,1%

¹El denominador incluye el total de preparaciones elaboradas con ePASE® (n¹); tanto las acondicionadas en un vehículo, como en bolsa EVA, infusor o jeringa. ²El denominador incluye sólo las preparaciones acondicionadas en bolsa de vehículo (n²). ³Se ha considerado control de calidad completo, en las preparaciones acondicionadas en bolsa de vehículo, la realización de ambos controles (cuali/cuantitativo) tanto en el vehículo como en el fármaco. Para las preparaciones acondicionadas en bolsa EVA, infusor o jeringa, sólo se ha tenido en cuenta el control cuali/cuantitativo del fármaco.

COBERTURA DEL CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO CUALITATIVO (VERIFICACIÓN MEDIANTE LECTURA DE DATA-MATRIX)



CC Vehículo (n)	82	200	0	0	0	851	2095	1891	1805	1443	652
Total preparaciones ¹ (n)	409	1015	817	1824	2245	1726	2556	2397	2214	1476	659
CC Fármaco (n)	421	232	0	0	760	1440	2377	1763	2342	1812	810
Total preparaciones ² (n)	459	1054	851	1883	2355	1880	2943	2845	2746	1891	818
CC Completo (n)	121	193	0	0	40	803	2068	1541	2021	1779	810
Total preparaciones ³ (n)	459	1054	851	1883	2355	1880	2943	2845	2746	1891	818

¹ El denominador incluye únicamente las preparaciones de fármacos preparadas en bolsa de diluyente.

^{2,3} El denominador incluye todas las preparaciones elaboradas (preparadas en bolsa de diluyente, bolsa EVA, infusor o jeringa)

Figura 5.4. Evolución temporal de la cobertura del Control de Calidad tecnológico Cualitativo (CC) durante la elaboración de quimioterapia parenteral con ePASE®.

COBERTURA DEL CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO CUANTITATIVO (GRAVIMETRIA)



CQ Vehículo (n)	397	990	817	1814	2241	1711	2526	2360	2190	1445	647
Total preparaciones ¹ (n)	409	1015	817	1824	2245	1726	2556	2397	2214	1476	659
CQ Fármaco (n)	423	1004	827	1824	2302	1828	2878	2781	2683	1857	800
Total preparaciones ² (n)	459	1054	851	1883	2355	1880	2943	2845	2746	1891	818
CQ Completo (n)	419	998	824	1814	2298	1825	2878	2781	2681	1845	799
Total preparaciones ³ (n)	459	1054	851	1883	2355	1880	2943	2845	2746	1891	818

¹ El denominador incluye únicamente las preparaciones de fármacos preparadas en bolsa de vehículo.

^{2,3} El denominador incluye todas las preparaciones elaboradas (preparadas en bolsa de vehículo, bolsa EVA, infusor o jeringa)

Figura 5.5. Evolución temporal de la cobertura del Control de Calidad tecnológico Cuantitativo (CQ) durante la elaboración de quimioterapia parenteral con ePASE®.

5.2. FASE I. VALIDACIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL

5.2.1. Validez del sistema ePASE® para la detección de Errores de Preparación.

Los resultados de **validez global** (Especificidad y Sensibilidad) y **validez clínica** (Valores Predictivos) del control de calidad tecnológico del Sistema ePASE® para la detección de EP se muestran en la tabla 5.3 y 5.4. Durante la Fase I (enero-marzo 2013), se realizaron un total de 3143 lecturas de etiquetas DM (899 de bolsa de vehículo y 2244 de viales) y 3755 pesadas (1780 de vehículo y 1975 de preparaciones finalizadas).

El sistema alertó de un total de 383 EP (5,6 EP x 100 oportunidades de error) de los cuales sólo el 33,9% (n= 130) fueron errores reales, y el porcentaje restante falsos positivos.

Como consecuencia de la ausencia de falsos negativos, la **Sensibilidad** del control tecnológico, tanto de la verificación mediante DM como del control gravimétrico, para la detección de EP fue del 100,0% (lo que implica que ambos son capaces de detectar una preparación incorrecta en el 100,0%). Por el contrario, debido a la presencia de falsos positivos, los valores de **Especificidad** se encontraron entre un 93,4% (para el control cuantitativo de fármaco) y un 99,2% (para el control cualitativo de vehículo).

Las figuras 5.6 y 5.7 muestran las curvas ROC para la capacidad de interceptación de EP del control de calidad tecnológico cualitativo, cuantitativo y global, así como los valores de las áreas bajo la curva (AUC) correspondientes, con valores comprendidos entre 0,967 (para el control cuantitativo de fármaco) y 0,996 (para el control cualitativo de vehículo) indicativos de una muy buena exactitud diagnóstica (por su cercanía al valor máximo 1). La exactitud diagnóstica global fue del 0,981 (IC95% 0,978-0,985).

Tabla 5.3. Validez global y validez clínica del control de calidad tecnológico para la interceptación de errores de preparación (preparación asistida).

CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO	CONTROL CUALITATIVO (verificación de la presentación utilizada mediante lectura del DM)			CONTROL CUANTITATIVO (verificación del volumen de cada componente mediante gravimetría)			CONTROL DE CALIDAD GLOBAL (cualitativo + cuantitativo) (n= 6898)
	Nº de lecturas de etiquetas DM			Nº de pesadas			
	Vehículo (n= 899)	Fármaco (n= 2244)	Global (n= 3143)	Vehículo (n= 1780)	Fármaco (n= 1975)	Global (n= 3755)	
Errores interceptados por el control de calidad tecnológico (resultados positivos)							
VP (n, %)	9 1,00% (0,53-1,89)	13 0,58% (0,34-0,99)	22 0,70% (0,46-1,06)	19 1,07% (0,68-1,66)	89 4,50% (3,68-5,51)	108 2,88% (2,39-3,46)	130 1,88% (1,59-2,23)
FP (n, %)	7 0,79% (0,38-1,61)	90 4,03% (3,29-4,93)	97 3,11% (2,55-3,78)	32 1,82% (1,29-2,55)	124 6,57% (5,54-7,78)	156 4,28% (3,67-4,98)	253 3,74% (3,31-4,22)
Resultados correctos según el control de calidad tecnológico (resultados negativos)							
VN (n, %)	883 98,22% (97,13-98,90)	2141 95,41% (94,46-96,20)	3024 96,21% (95,49-96,83)	1729 97,13% (96,25-97,81)	1762 89,22% (87,77-90,51)	3491 92,97% (92,11-93,74)	6515 94,45% (93,88-94,96)
FN (n, %)	0 0,00 % (0,00-29,91)	0 0,00 % (0,00-22,81)	0 0,00 % (0,00-14,86)	0 0,00 % (0,00-16,82)	0 0,00 % (0,00-4,14)	0 0,00 % (0,00-3,43)	0 0,00 % (0,00-2,97)

Abreviaturas: DM= *data-matrix*; FN= Falso Negativo; FP= Falso Positivo; VN= Verdadero Negativo; VP= Verdadero Positivo

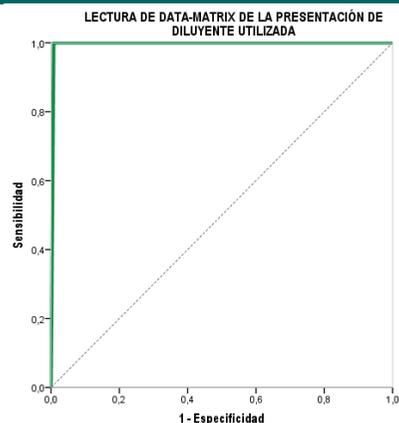
Tabla 5.4. Validez global y validez clínica del control de calidad tecnológico para la interceptación de errores de preparación (preparación asistida).

COTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO	CONTROL CUALITATIVO (verificación de la presentación utilizada mediante lectura del DM)			CONTROL CUANTITATIVO (verificación del volumen de cada componente mediante gravimetría)			CONTROL DE CALIDAD GLOBAL (cualitativo + cuantitativo) (n= 6898)
	Nº de lecturas de etiquetas DM			Nº de pesadas			
	Vehículo (n= 899)	Fármaco (n=2244)	Global (n= 3143)	Vehículo (n=1780)	Fármaco (n=1975)	Global (n=3755)	
E (%)	99,21 (98,38-99,62)	95,97 (95,07-96,71)	96,89 (96,22-97,45)	98,18 (97,45-98,71)	93,43 (92,22-94,46)	95,72 (95,02-96,33)	96,26 (95,78-96,69)
S (%)	100,00 (70,08-100,00)	100,00 (77,19-100,00)	100,00 (85,13-100,00)	100,00 (83,18-100,00)	100,00 (95,86 -100,00)	100,00 (96,56-100,00)	100,00 (97,13-100,00)
VPP* (%)	56,25 (33,18-76,91)	12,62 (7,53-20,40)	18,49 (12,54-26,41)	37,25 (25,32-50,97)	41,78 (35,36-48,50)	40,91 (35,15-46,93)	33,94 (29,38-38,82)
VPN* (%)	100,00 (99,57-100,00)	100,00 (99,82-100,00)	100,00 (99,87-100,00)	100,00 (99,78-100,00)	100,00 (99,78-100,00)	100,00 (99,89-100,00)	100,00 (99,94-100,00)
VPG* (%)	99,21 (98,40-99,62)	95,99 (95,10-96,73)	96,91 (96,25-97,46)	98,20 (97,47-98,72)	93,72 (92,56-94,71)	95,85 (95,16-96,44)	96,33 (95,86-96,75)

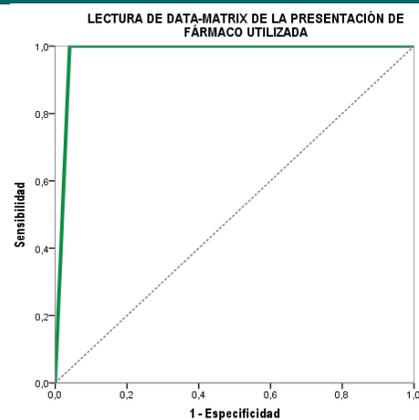
Abreviaturas: DM= *data-matrix*; E= Especificidad; S= Sensibilidad; VPG= Valor Predictivo Global VPN= Valor Predictivo Negativo VPP= Valor Predictivo Positivo

*Valores Predictivos calculados para la prevalencia de error identificada en la muestra de estudio (prevalencia de Verdaderos Positivos (VP)).

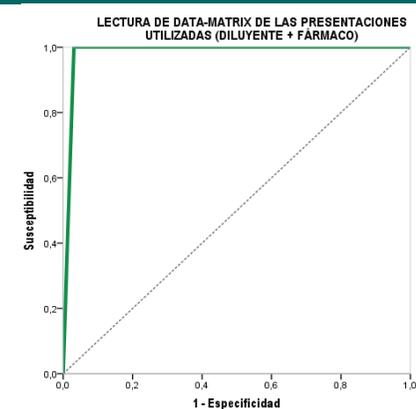
A) CURVA ROC DEL CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO CUALITATIVO



AUC= 0,996 (IC95% 0,992-1,000) $p < 0,001$

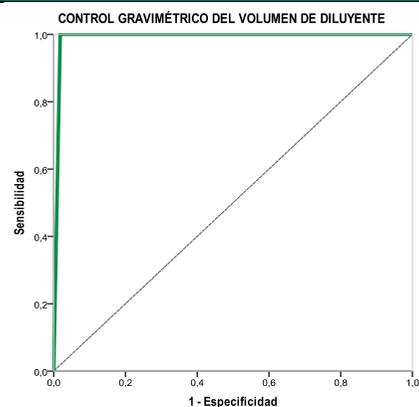


AUC= 0,980 (IC95% 0,972-0,988) $p < 0,001$

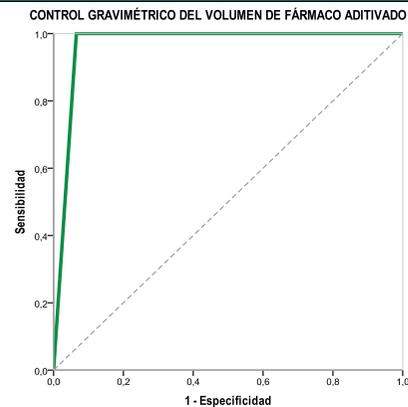


AUC= 0,984 (IC95% 0,979-0,990) $p < 0,001$

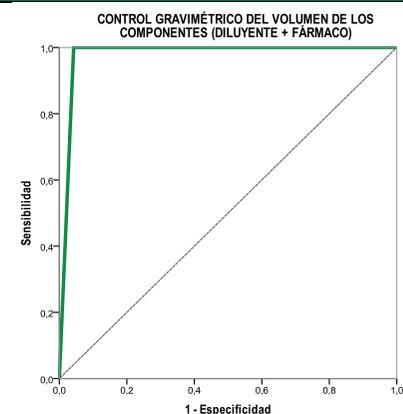
B) CURVA ROC DEL CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO CUANTITATIVO (GRAVIMETRÍA)



AUC= 0,991 (IC95% 0,987-0,995) $p < 0,001$



AUC= 0,967 (IC95% 0,959-0,975) $p < 0,001$



AUC= 0,979 (IC95% 0,974-0,983) $p < 0,001$

Figura 5.6. Curvas ROC del control de calidad tecnológico para la interceptación de EP. A) Control cualitativo o verificación de las presentaciones de vehículo y fármaco mediante lectura de la etiqueta DM. B) Control cuantitativo del volumen de vehículo y fármaco añadido mediante gravimetría.

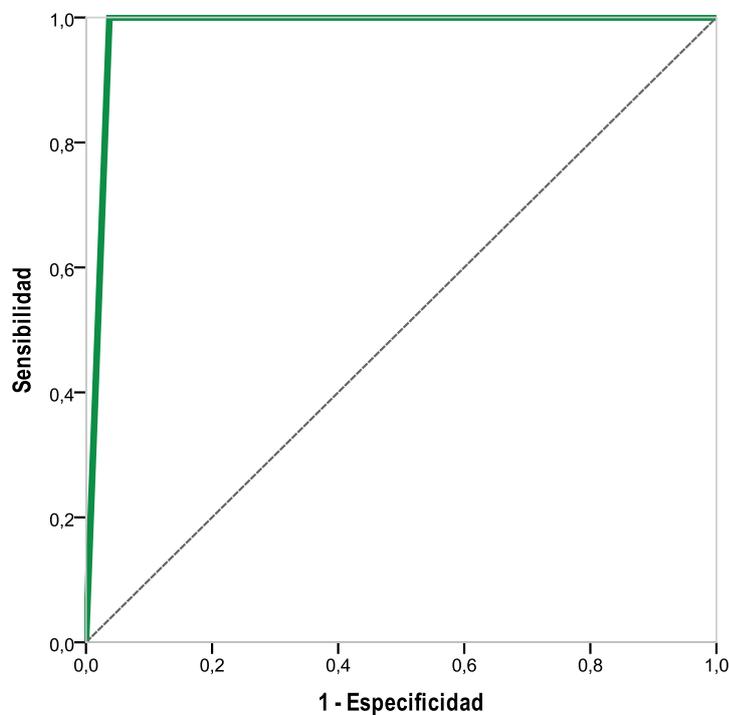
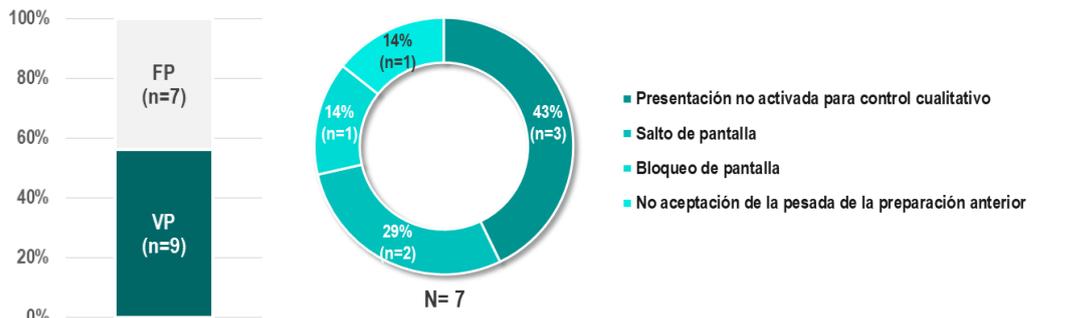
**CURVA ROC DEL CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO
(CUALITATIVO + CUANTITATIVO)****LECTURA DE DATA-MATRIX DE LAS PRESENTACIONES + CONTROL GRAVIMÉTRICO****AUC= 0,981 (IC95% 0,978-0,985) p < 0,001**

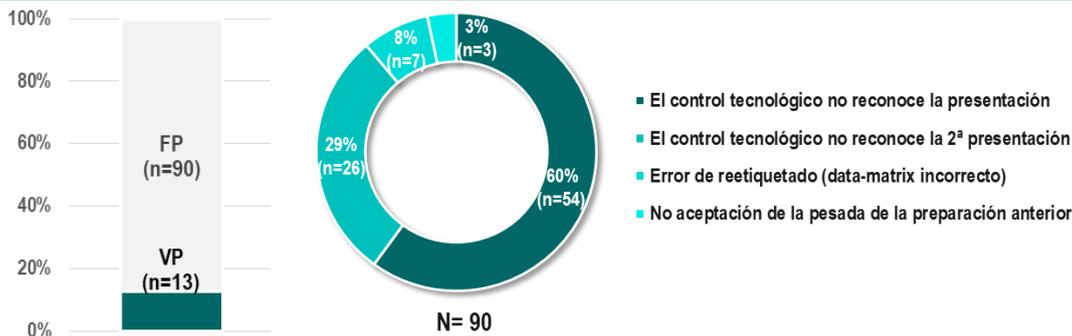
Figura 5.7. Curvas ROC del control de calidad tecnológico para la interceptación de errores de preparación. Resultados globales (control cualitativo + cuantitativo).

Finalmente, en lo referente a la validez clínica del control tecnológico, definida por los valores predictivos positivos y negativos, se encontró un muy bajo valor predictivo positivo para ambos controles de calidad, cualitativo y cuantitativo, en especial para el control mediante lectura de DM. En este sentido, únicamente el 18,5% de las alertas de error en la lectura del DM y el 40,9% de las alertas en la pesada se correspondieron con errores reales. En la figura 5.8 se muestra la causa de los falsos positivos para ambos controles tecnológicos, debidos principalmente a incidencias tecnológicas o errores de procedimiento. En contraste con la baja proporción de verdaderos positivos, en el 100,0% de las situaciones en las que el sistema no detectó error, el resultado negativo fue real, tanto para el control cualitativo como para el cuantitativo.

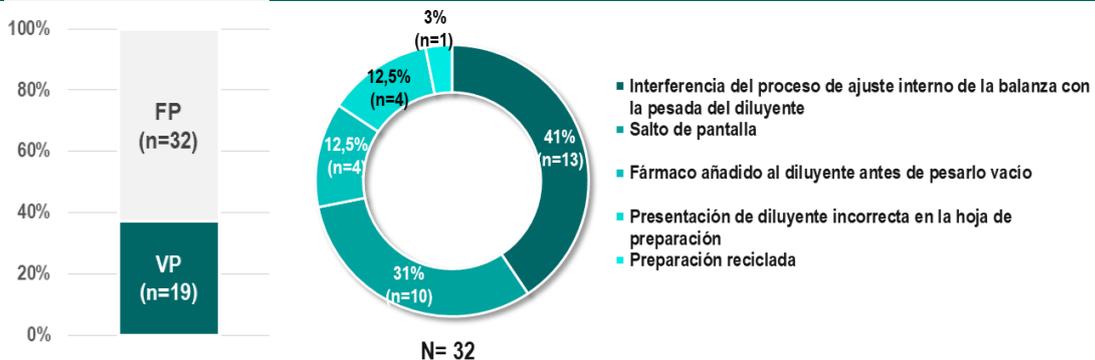
FALSOS POSITIVOS DE LA LECTURA DE DM DE LOS VEHÍCULOS



FALSOS POSITIVOS DE LA LECTURA DE DM DE LOS VIALES DE FÁRMACO



FALSOS POSITIVOS DEL CONTROL GRAVIMÉTRICO DE LOS VEHÍCULOS



FALSOS POSITIVOS DEL CONTROL GRAVIMÉTRICO DEL FÁRMACO

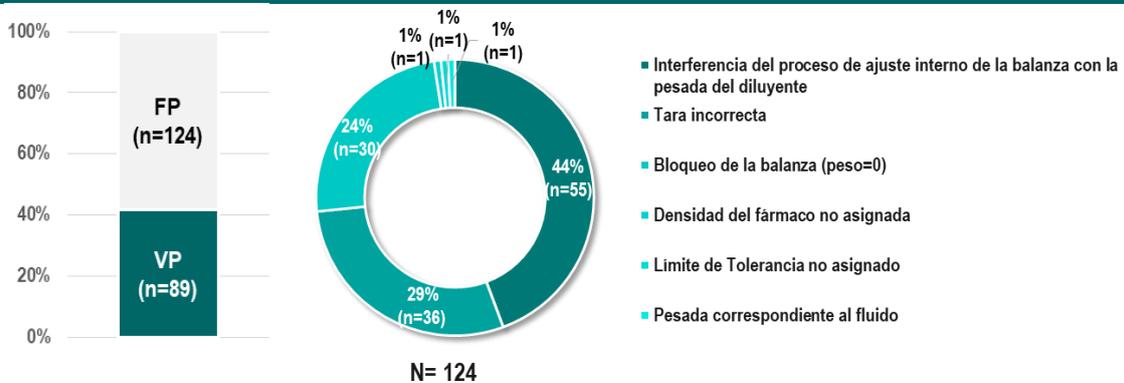


Figura 5.8. Causas de falsos positivos en el control de calidad tecnológico.

5.2.2. Modos de Fallo de la preparación de quimioterapia asistida tecnológicamente

5.2.2.1. Diagrama de flujo del proceso

La integración del Sistema ePASE® en la preparación de QT parenteral, implicó la modificación del flujo de trabajo habitual con la introducción de 10 pasos adicionales en los subprocesos de acondicionamiento, elaboración y validación farmacéutica técnica en comparación con el proceso no asistido, que se detallan en la tabla 5.5. En las figuras 5.9-5.11 se muestran los diagramas de flujo comparados de los tres subprocesos.

El subproceso más afectado por la integración de la tecnología fue la elaboración, debido a la inclusión del control de calidad en el flujo de trabajo habitual. Por el contrario, los subprocesos de acondicionamiento y validación farmacéutica técnica no se vieron sustancialmente modificados.

Cabe destacar, que en el proceso de acondicionamiento, se identificó 1 proceso de soporte, básico y necesario para posibilitar el control de calidad cualitativo mediante verificación de DM durante la elaboración: el **reetiquetado** con DM de las bolsas de vehículo y los viales de fármaco utilizados en la preparación. Este reetiquetado únicamente fue necesario en aquellas presentaciones sin DM propio en el acondicionamiento primario, o cuando el DM no codificaba la información necesaria o el formato de codificación no era inteligible para el Sistema ePASE®.

Tabla 5.5. Pasos adicionales identificados en los subprocesos de preparación asistida por ePASE® en comparación con el proceso estándar.

ACONDICIONAMIENTO	
Nº de pasos en la preparación estándar= 7	Nº de pasos en la preparación asistida = 7 + 1 *
<p>1. Reetiquetado de las presentaciones con DM (* proceso de soporte al acondicionamiento)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impresión de DM. • Etiquetado de viales. • Almacenamiento en su ubicación habitual. 	
ELABORACIÓN	
Nº de pasos en la preparación estándar= 16	Nº de pasos en la preparación asistida = 23
<p>1. Selección del paciente en la pantalla de elaboraciones pendientes: a. mediante lectura del DM de la hoja de preparación b. seleccionando ELABORAR en pantalla.</p> <p>2. Selección de la 1ª preparación a elaborar en pantalla, para que se visualice la hoja de elaboración.</p> <p>3. Verificación de la presentación de vehículo/ infusor:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. lectura de etiqueta DM b. resolución del error cualitativo (si ocurre) c. comunicación de las incidencias al farmacéutico (anotación manual en la hoja de elaboración) <p>4. Control gravimétrico de la bolsa de vehículo o tara de la jeringa, infusor o bolsa EVA vacíos (según proceda):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. pesada del continente b. corrección del error cuantitativo (si ocurre) c. comunicación de las incidencias al farmacéutico (anotación manual en la hoja de elaboración). 	<p>5. Verificación de la presentación de los viales y restos seleccionados:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. lectura de DM b. corrección del error cualitativo (si ocurre) c. comunicación de las incidencias al farmacéutico (anotación manual en la hoja de elaboración). <p>6. Control gravimétrico de la cantidad de fármaco preparada:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. pesada de la preparación final b. corrección del error cuantitativo (si ocurre) c. comunicación de las incidencias al farmacéutico (anotación manual en la hoja de elaboración). <p>7. Aceptación en pantalla del resultado obtenido en la pesada para dar por concluida la preparación y pasar a la siguiente paciente.</p>
VALIDACION FARMACÉUTICA TÉCNICA	
Nº de pasos en la preparación estándar= 7	Nº de pasos en la preparación asistida = 9
<p>1. Verificación de las incidencias anotadas en el control de calidad del vehículo/infusor (lectura de etiqueta DM y pesada).</p> <p>2. Verificación de las incidencias anotadas en el control de calidad del fármaco (lectura de la etiqueta DM y pesada).</p>	

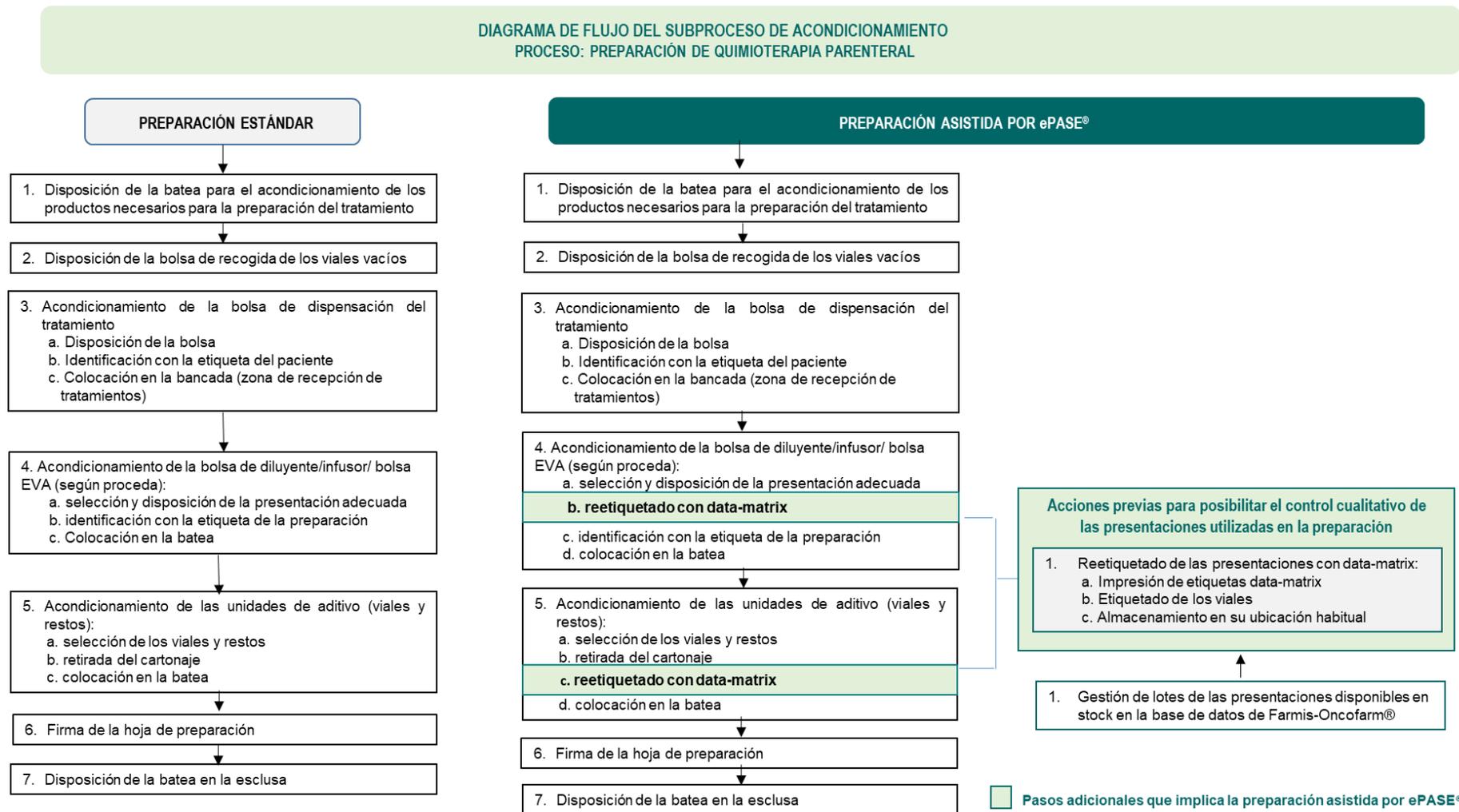


Figura 5.9. Diagrama de flujo del subproceso de acondicionamiento de la preparación de quimioterapia parenteral.

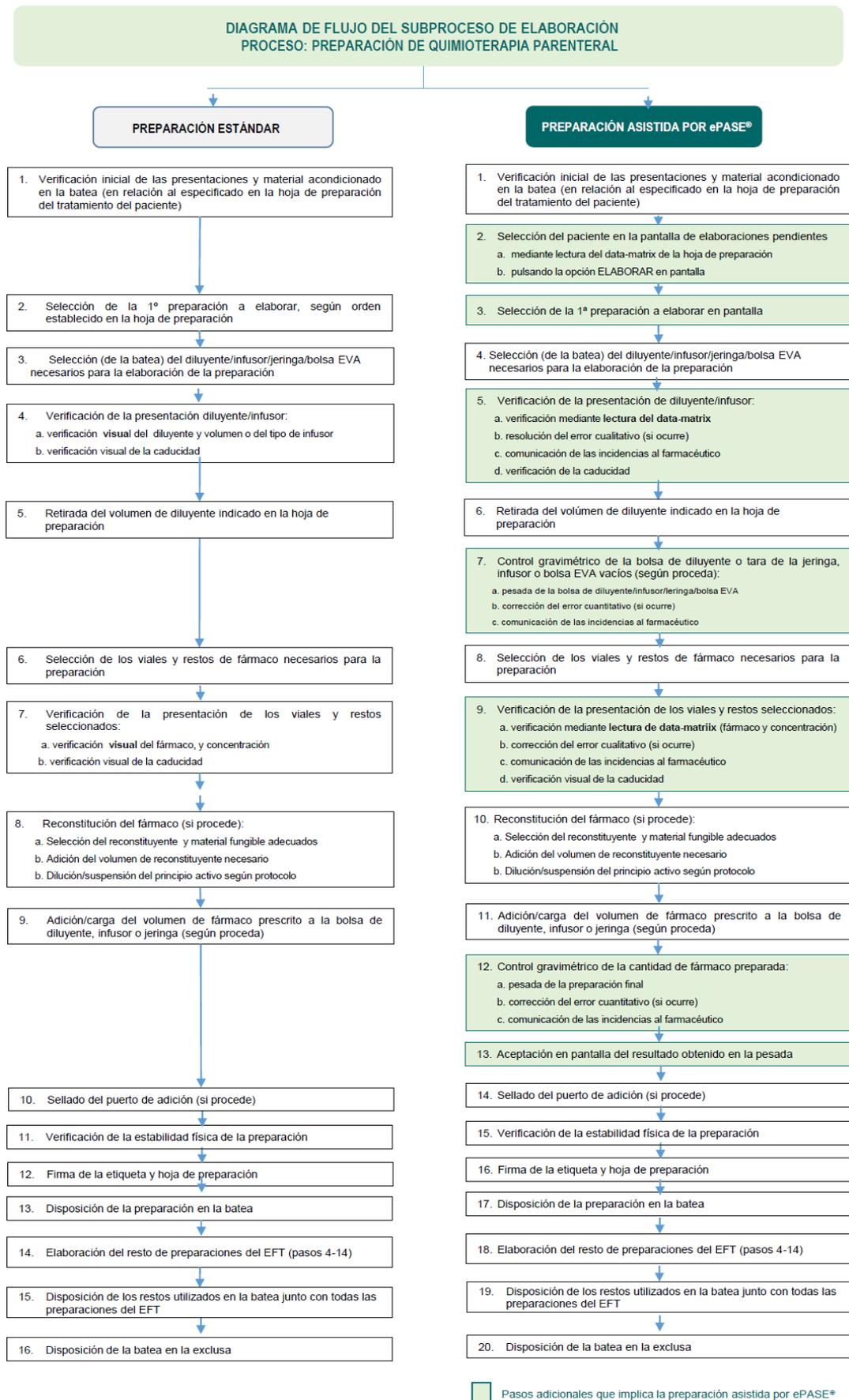


Figura 5.10. Diagrama de flujo del subproceso de elaboración de quimioterapia parenteral.

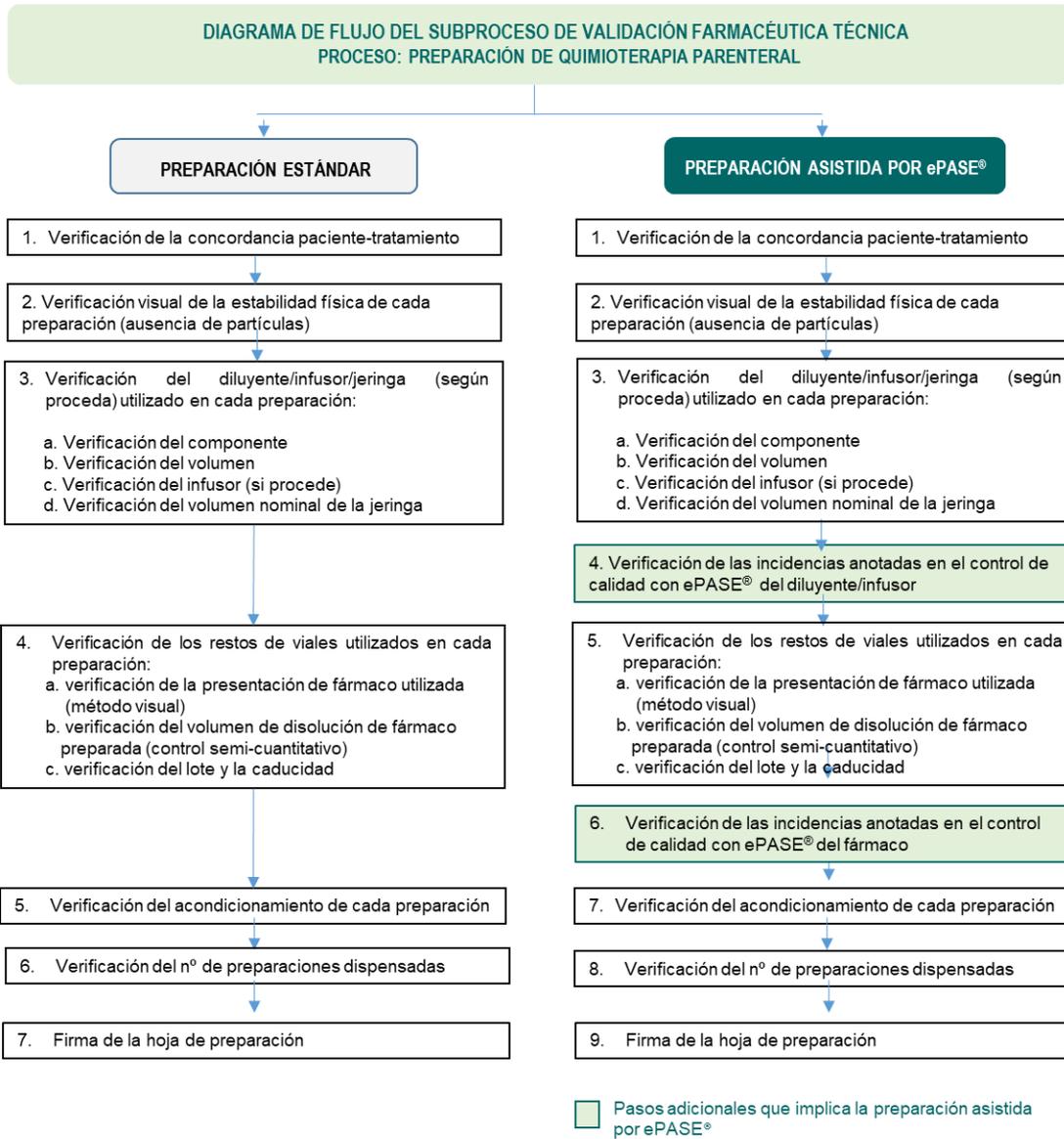


Figura 5.11. Diagrama de flujo del subproceso de validación farmacéutica técnica de la preparación de quimioterapia parenteral.

5.2.2.2. Modos de fallo, causas y efectos

Se identificaron un total de 24 Modos de Fallo asociados al uso de la tecnología en el proceso de preparación asistido por ePASE®, 4 en el subproceso de acondicionamiento, 16 en el de elaboración y 4 en el de validación farmacéutica técnica de la preparación (figura 5.12). Las causas, consecuencias y métodos de detección existentes para cada uno de ellos se detallan en las tablas 8.14 -8.16 del anexo III a.

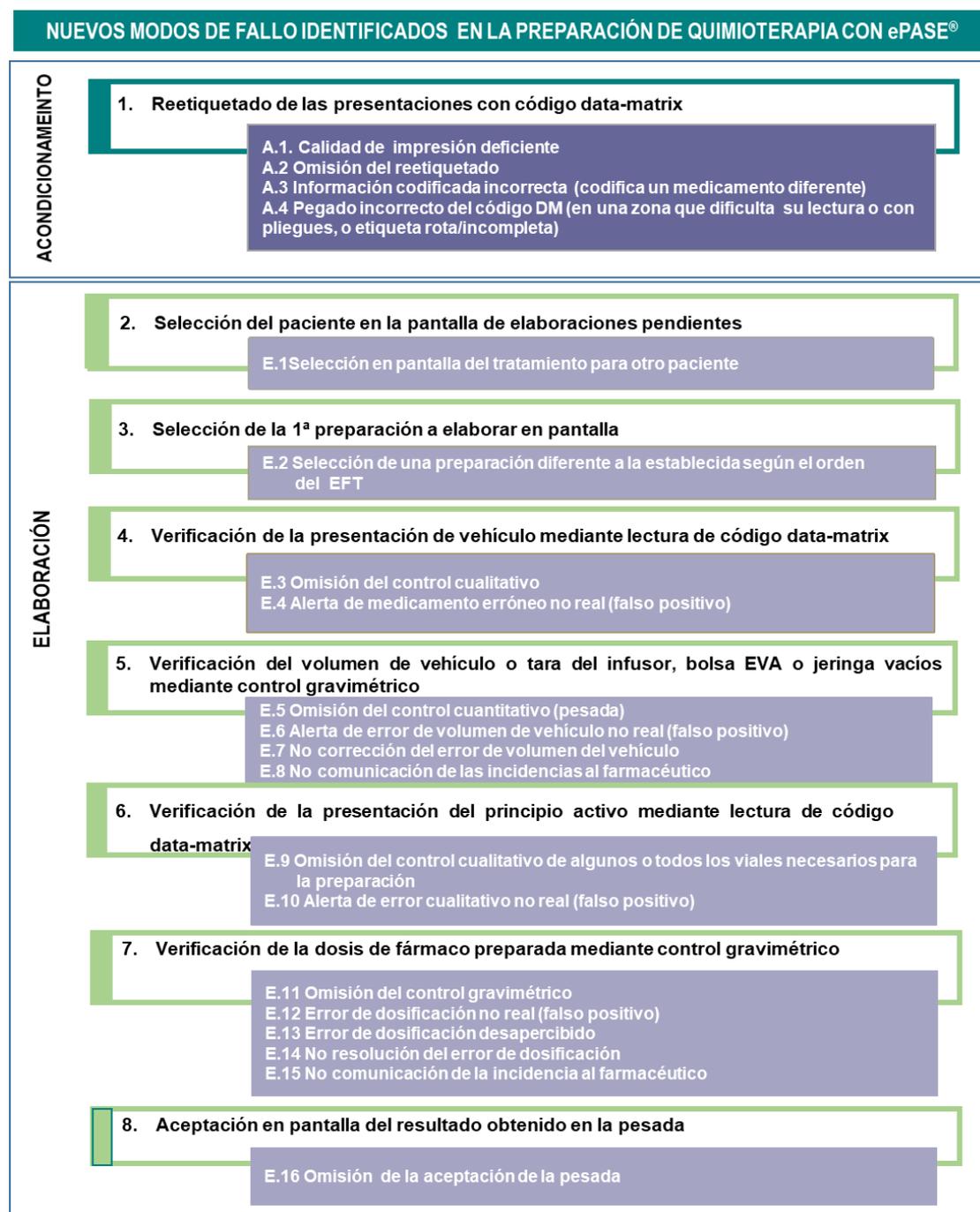


Figura 5.12. Nuevos Modos de Fallo asociados al uso de la tecnología en la preparación de quimioterapia asistida por ePASE®.



Figura 5.12 (continuación). Nuevos Modos de Fallo asociados al uso de la tecnología en la preparación de quimioterapia asistida por ePASE®.

5.2.2.3. Número de Priorización de Riesgo (NPR) asociado a los modo de fallo

En la figura 5.13, se muestra la media del NPR de cada uno de los modos de fallo identificados. En la tabla 8.17 del anexo IIIb se detallan los valores de frecuencia, gravedad y detectabilidad otorgados a cada modo de fallo por el equipo interdisciplinar.

La omisión de la validación de las incidencias (o alertas de error) del control de calidad del fármaco por parte del farmacéutico (V.4) fue el modo de fallo con mayor NPR asociado (NPR= 85,0 sobre un máximo de 125), seguido de la omisión de la verificación de los viales utilizados mediante lectura del código DM por parte de enfermería durante la preparación (E.9, NPR= 73,7) y la omisión de la validación farmacéutica de la incidencias del control de calidad del vehículo (V.2, NPR= 69,0). Otros modos de fallo con NPR elevado fueron la omisión del control gravimétrico del vehículo (E.5, NPR= 65,7) y del fármaco (E.11, NPR= 65,7), la no comunicación al farmacéutico de una alerta de error de dosificación de fármaco por parte de enfermería (E.15, NPR= 59,1) y el error en la dosis de fármaco desapercibido en la gravimetría (E.13, NPR= 47,6). El resto de modos de fallo obtuvieron un NPR \leq 18.

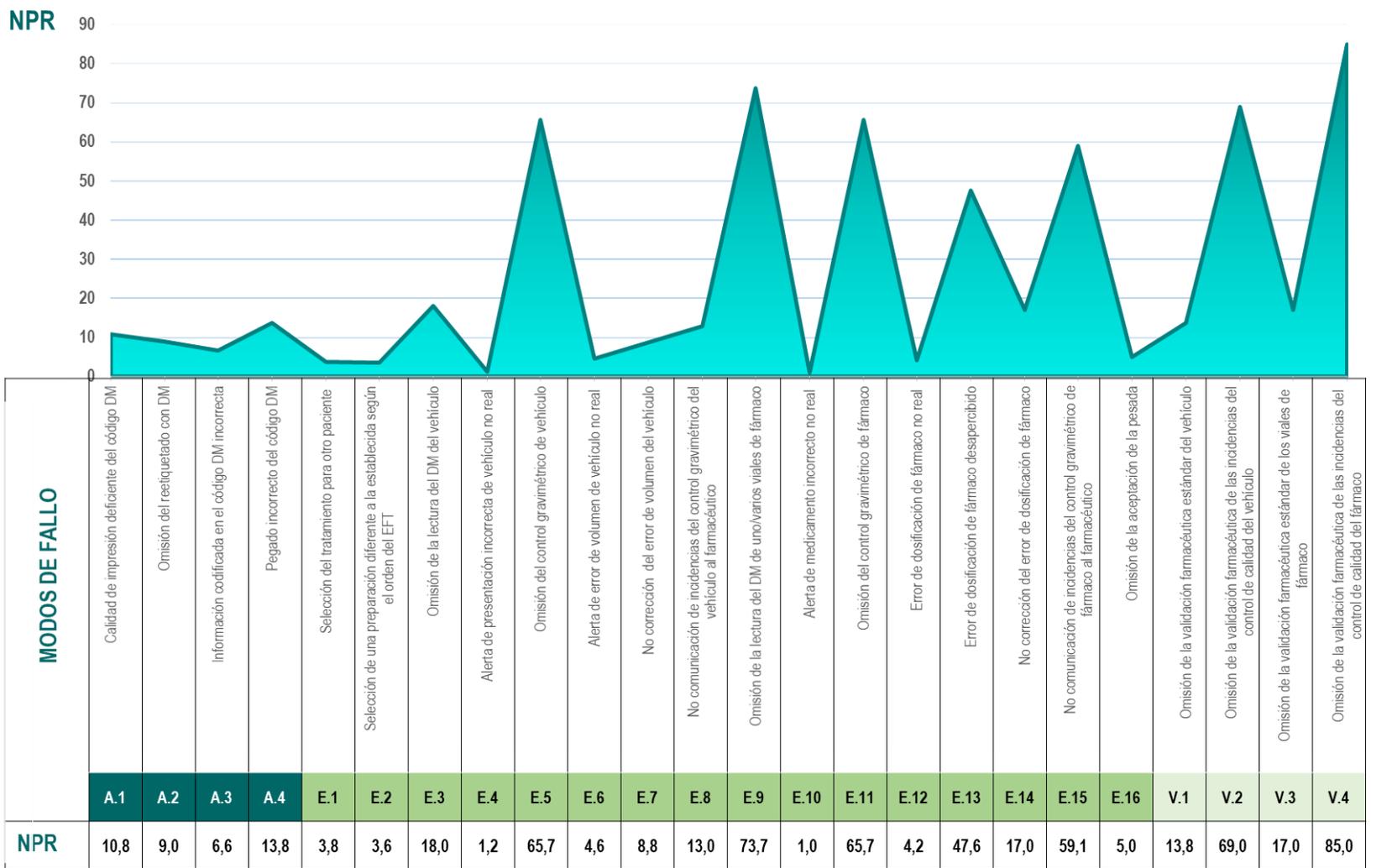


Figura 5.13. NPR de los nuevos Modos de Fallo asociados a la introducción de la tecnología en la preparación con ePASE®.

5.2.2.4. Evaluación de resultados

Finalmente, el grupo de trabajo priorizó los modos de fallo sobre los que establecer acciones de mejora para reducir el riesgo asociado.

Para ayudar a la toma de decisiones, se elaboró la matriz de riesgo del proceso de preparación de QT con ePASE[®], donde se relacionó la gravedad potencial y la frecuencia estimada de los modos de fallo identificados (figura 5.14).

Como puede observarse, entre los modos de fallo situados en la zona de alto riesgo (roja-naranja) del gráfico, se encontraban los 7 modos de fallo priorizados previamente por su mayor NPR (V.4, E.9, V.2, E.5, E.11, E.15 y E.13). Pero el mapa de riesgo permitió identificar también 3 nuevos modos de fallo a priorizar situados en esta zona, cuyo NPR había pasado desapercibido (por su alta detectabilidad) pero, debido a que el grupo de trabajo estimó que tenían una elevada frecuencia, se situaron en la zona de riesgo del mapa. Estos modos de fallo fueron el pegado incorrecto del código DM en las los viales y bolsas de vehículo (A.4, NPR= 13,8, F= 4,6 y G= 3); la omisión de la lectura del código DM en el vehículo (E.3, NPR= 18,0, F= 5,3 y G= 3 D= 1,2) y la no corrección de un error de dosificación de fármaco (E.14, NPR= 17,0, F= 5,0 y G= 3,4).

Por tanto, teniendo en cuenta los valores de NPR, así como su situación en la matriz de riesgo, finalmente se priorizaron 10 modos de fallo sobre los que establecer acciones de mejora:

- A.4. Pegado incorrecto del código DM en los viales/vehículo.
- E.3. Omisión de la lectura del código DM del vehículo.
- E.5. Omisión del control gravimétrico del vehículo.
- E.9. Omisión de la lectura del código DM de los viales de fármaco.
- E.11. Omisión del control gravimétrico del fármaco.
- E.13. Error en la dosis de fármaco desapercibido en el control gravimétrico.
- E.14. No corrección del error en la dosis de fármaco.
- E.15. No comunicación de la incidencia en el control gravimétrico de fármaco al farmacéutico.
- V.2 y V.4. Omisión de la validación farmacéutica de las incidencias del control de calidad de vehículo y fármaco respectivamente.

MATRIZ DE RIESGO DE LOS NUEVOS MODOS DE FALLO IDENTIFICADOS EN LA ELABORACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PARENTERAL ASISTIDA CON ePASE®

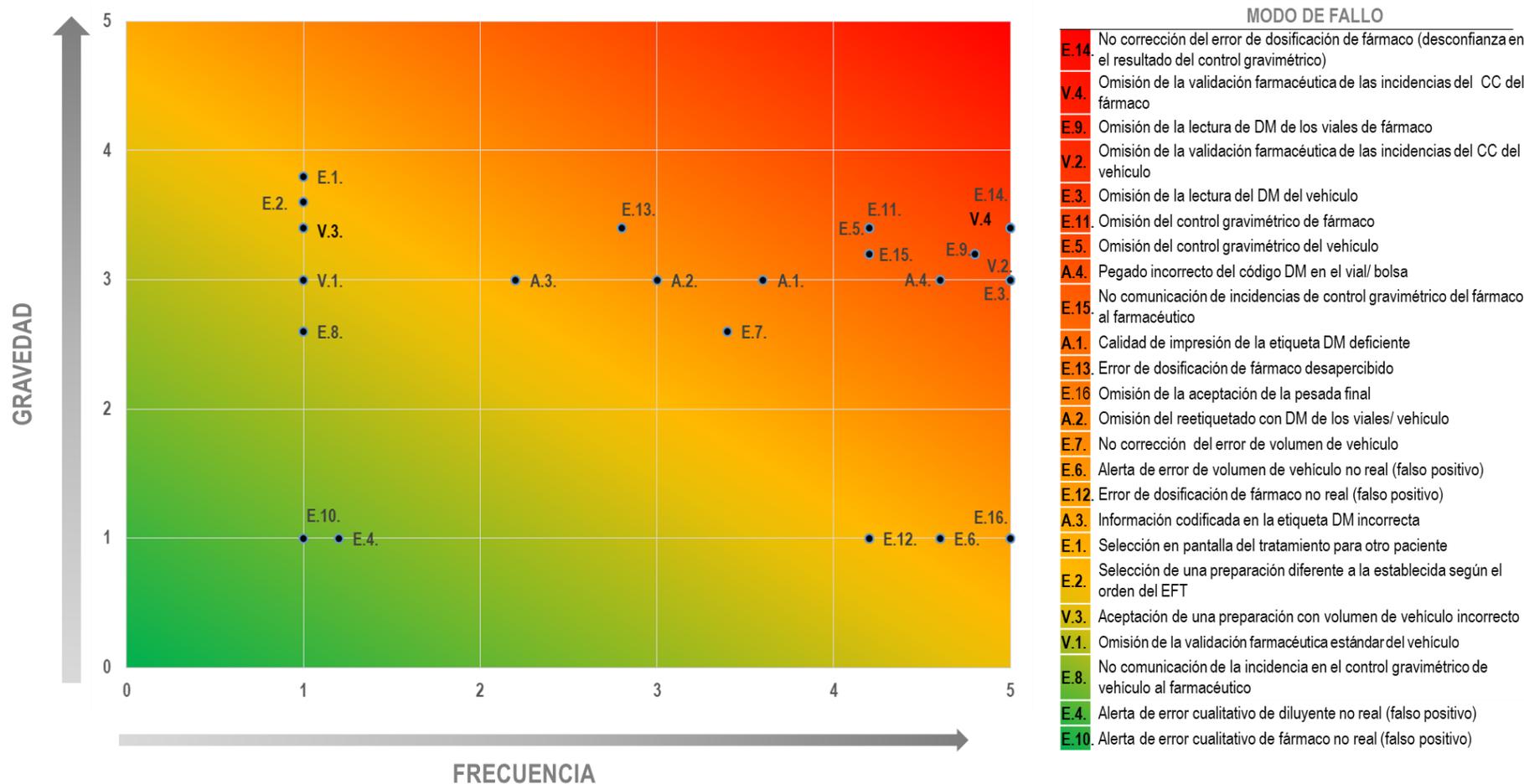


Figura 5.14. Matriz de riesgo de los nuevos modos de fallo identificados en la preparación de quimioterapia parenteral asistida con ePASE®.

5.2.2.5. Oportunidades de mejora del proceso

En la tabla 5.6 se resumen las acciones de mejora establecidas para reducir el riesgo asociado a los 10 modos de fallo priorizados, en base a las causas previamente identificadas.

Las acciones de mejora se basaron principalmente en la elaboración de PNT para aquellos subprocesos de la preparación de QT con ePASE[®] en los que se detectó un número elevado de incidencias, así como en la formación al personal implicado sobre la gestión de las mismas. Entre estos subprocesos se encuentran el reetiquetado de viales/vehículos con códigos DM, los controles de calidad tecnológicos durante la preparación (tanto la lectura del código DM como el control gravimétrico) y la validación farmacéutica de las alertas de error.

Tabla 5.6. Acciones de mejora establecidas para la reducción del riesgo asociado a la preparación de quimioterapia parenteral con el Sistema ePASE®.

MODOS DE FALLO PRIORIZADOS*	PRINCIPALES CAUSAS ASOCIADAS	ACCIONES DE MEJORA IMPLANTADAS
Pegado incorrecto de los códigos DM en viales y vehículos (A.4)	<ul style="list-style-type: none"> Desconocimiento del procedimiento para el reetiquetado correcto (falta de formación). 	<ul style="list-style-type: none"> PNT de reetiquetado con DM. Formación sobre el procedimiento de reetiquetado con DM a los técnicos.
Omisión del control cualitativo: <ul style="list-style-type: none"> Vehículo (E.3) Fármaco (E.9) 	<ul style="list-style-type: none"> Omisión involuntaria: ausencia de DM, fallo en la lectura (DM defectuoso), técnica de lectura inadecuada, fallo del lector orbital. Omisión voluntaria: tiempo de espera excesivo en la lectura, fatiga electrónica, presión asistencial (búsqueda de atajos), ausencia de percepción de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> Formación en técnica al personal de enfermería sobre la lectura de DM. PNT gestión de incidencias en el control tecnológico (lectura DM).
Omisión del control gravimétrico: <ul style="list-style-type: none"> Vehículo (E.5) Fármaco (E.11) 	<ul style="list-style-type: none"> Omisión involuntaria: incidencia tecnológica que imposibilita el control. Omisión voluntaria: incidencia en el control cualitativo previo que impide continuar con el procedimiento guiado por ePASE®, fatiga electrónica, presión asistencial (búsqueda de atajos), ausencia de percepción de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> PNT gestión de incidencias en el control tecnológico (gravimetría). PNT elaboración y control cuantitativo de preparaciones en jeringa.
Error de dosificación desapercibido (E. 13)	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de control cuantitativo (por omisión voluntaria, o limitaciones tecnológicas de ePASE®) Error en la configuración de parámetros básicos para el control gravimétrico (LT o densidad incorrectos). Balanza no calibrada correctamente 	<ul style="list-style-type: none"> Adquisición de jeringas de 1 mL sin espacio muerto. Mantenimiento de la balanza de precisión: Realización de pruebas periódicas de mantenimiento (precisión, sensibilidad y excentricidad).
No corrección del error de dosificación (E. 14) No comunicación de incidencias en el control cuantitativo de fármaco al farmacéutico (E. 15)	<ul style="list-style-type: none"> Fatiga electrónica (sobrecarga de falsos positivos y pérdida de credibilidad en los resultados gravimétricos). Ausencia de percepción de riesgo (el error se considera irrelevante). Falta de formación. 	
Omisión de la validación farmacéutica de las incidencias del control de calidad: <ul style="list-style-type: none"> Vehículo (V.2) Fármaco (V.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Exceso de confianza en el control de calidad con ePASE® No disponibilidad de la pantalla de monitorización (televalidación) con resultado del control de calidad durante la validación. Dificultad para acceder al registro estadístico del control de calidad completo de cada preparación (requiere de varias consultas a la base de datos). Presión asistencial 	<ul style="list-style-type: none"> PNT de validación farmacéutica, utilización de la pantalla de monitorización de ePASE® y consulta estadística de resultados del control de calidad tecnológico.

*Modos de fallo priorizados por su elevado NPR (puntuación superior a 45 sobre un máximo de 125) o por su situación en la zona de riesgo alto y crítico de la matriz de riesgo (gravedad= 5 ó gravedad ≥ 4 y frecuencia ≥ 2 ó gravedad ≥ 3 y frecuencia ≥ 4 ó gravedad ≥ 2 y frecuencia= 5).

Abreviaturas: DM= *data-matrix*; LT= límite de tolerancia o máxima desviación permitida en control gravimétrico de la dosis de fármaco/ volumen de vehículo en la preparación respecto a los prescritos, PNT= procedimiento normalizado de trabajo.

5.3. FASE II. MEDIDA DE LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR LA TECNOLOGÍA

5.3.1. Variabilidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral

Durante el período de estudio correspondiente a la Fase II (1 de abril – 21 de noviembre 2013) se llevó a cabo el control gravimétrico de 7463 preparaciones (97,6% del total de preparaciones elaboradas con ePASE®) de 46 fármacos diferentes.

La variabilidad en la preparación se analizó a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP) para cada fármaco. Al no seguir una distribución normal (prueba de p Kolmogorov-Smirnov estadísticamente significativa), el EGP se describió a través de la mediana y los percentiles 25 y 75. De forma global, la **mediana del EGP fue 0,11% (P₂₅-P₇₅ -0,20 a 0,41%)**. En la tabla 5.7 se describen los resultados del EGP para cada fármaco (mediana y los percentiles 25 y 75) y en la tabla 5.8 los límites de alerta e invalidación para la precisión y exactitud del EGP cometido en la preparación de cada uno de ellos. En esta última tabla, no se muestran los límites de alerta e invalidación para el interferón α -2B e ipilimumab por tener un tamaño muestral de 1.

Así mismo, se construyeron los gráficos de control para la precisión y exactitud de del EGP final en la dosis de fármaco de las preparaciones de los 10 fármacos más frecuentes, utilizando como referencia los límites de alerta e invalidez de la precisión y exactitud calculados (figura 5.15).

Tabla 5.7. Error Gravimétrico Porcentual (EGP) en la cantidad de fármaco preparada durante la preparación de quimioterapia y terapia de soporte parenteral con ePASE®.

FÁRMACO	N	ERROR GRAVIMÉTRICO EN LA DOSIS DE FÁRMACO PREPARADA CON RESPECTO A LA PRESCRITA (%)			
		Mediana	P ₂₅	P ₇₅	RI (P ₇₅ - P ₂₅)
ALEMTUZUMAB	35	2,97	-0,99	5,94	6,93
AZACITIDINA	295	2,05	0,35	3,56	3,24
BENDAMUSTINA	73	0,05	-0,63	0,61	1,24
BEVACIZUMAB	231	-1,70	-3,01	-0,42	2,59
BLEOMICINA	70	-1,01	-2,12	0,37	2,49
BORTEZOMIB	220	2,82	1,12	4,39	3,27
BRENTUXIMAB VEDOTIN	2	-0,04	-	-	-
BUSULFAN	11	0,36	-0,03	1,28	1,31
CARBOPLATINO	220	1,00	0,39	1,71	1,32
CETUXIMAB	200	0,31	-0,71	0,91	1,62
CICLOFOSFAMIDA	352	0,43	-0,26	1,04	1,3
CISPLATINO	207	1,15	0,72	1,56	0,84
CITARABINA	55	0,28	-1,96	1,22	3,18
CITARABINA LIPOSOMAL	3	3,20	1,80	4,00	2,2
DACARBAZINA	50	0,29	-0,35	0,76	1,11
DOCETAXEL	144	-1,94	-3,08	-0,91	2,17
DOXORUBICINA	225	0,99	0,10	1,70	1,6
DOXORUBICINA LIP NO PEG	27	1,41	0,79	2,71	1,92
DOXORUBICINA LIP PEG	19	-0,02	-1,30	1,40	2,7
EPIRUBICINA	66	-0,12	-1,04	0,65	1,69
ETOPOSIDO	272	-2,58	-3,36	-1,12	2,24
FLUDARABINA	34	-1,96	-3,11	-0,74	2,37
5-FU < 1200 mg	1045	-1,09	-2,26	-0,18	2,08
5-FU >= 1200 mg	413	0,45	-0,24	1,15	1,39
GEMCITABINA	221	0,70	0,03	1,29	1,26
IDARUBICINA	7	-2,29	-2,85	-0,46	2,39
INTERFERON α-2B	1	2,43	-	-	-
IPLIMUMAB	1	1,28	-	-	-
IRINOTECAN	348	-0,18	-0,99	0,80	1,79
LEVOLINATO CÁLCICO	989	-0,93	-1,63	-0,35	1,28
MESNA	42	0,79	-0,89	3,78	4,67
METILPREDNISOLONA	8	-1,46	-3,13	-0,11	3,02
METOTREXATO	17	1,15	-0,13	4,15	4,28
MITOMICINA	86	2,60	1,83	3,21	1,38
MITOXANTRONA	10	-0,39	-1,90	0,28	2,18
OXALIPLATINO	347	1,45	0,36	2,23	1,87
PACLITAXEL	314	0,11	-0,92	1,08	2
PANITUMUMAB	71	-0,59	-1,72	0,51	2,23
PEMETREXED	52	0,99	-0,28	1,56	1,84
RITUXIMAB	277	0,44	-0,06	1,10	1,16
TEMSIROLIMUS	30	-0,20	-2,22	-1,01	1,21
TRABECTEDINA	9	1,42	0,39	2,32	1,93
TRASTUZUMAB	137	-0,95	-2,35	-0,16	2,19
VINBLASTINA	48	-2,54	-3,89	-0,84	3,05
VINCRISTINA	146	-0,49	-1,94	1,94	3,88
VINFLUNINA	21	-1,50	-2,56	-0,82	1,74
VINORELBINA	12	0,41	-2,34	0,61	2,95

Abreviaturas: P₂₅= percentil 25; P₇₅= percentil 75; RI (rango intercuartílico)= distancia entre el P₇₅ y el P₂₅.

Tabla 5.8. Límites de Alerta e Invalidación para la Precisión y Exactitud en la dosis de fármaco preparada, medidas a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP).

FÁRMACO	PRECISIÓN				EXACTITUD			
	Límite de Alerta		Límite de Invalidación		Límite de Alerta		Límite de Invalidación	
ALEMTUZUMAB ^a	-6,24	11,61	-9,06	14,43	-	-	-	-
AZACITIDINA	-2,85	6,32	-4,30	7,77	0,37	2,97	-0,04	3,38
BENDAMUSTINA	-1,66	1,71	-2,19	2,24	-0,41	0,21	-0,51	0,31
BEVACIZUMAB	-5,28	1,97	-6,42	3,11	-2,30	-1,04	-2,50	-0,84
BLEOMICINA	-4,30	2,32	-5,35	3,36	-1,21	-0,44	-1,33	-0,32
BORTEZOMIB	-2,36	7,37	-3,90	8,91	0,42	4,82	-0,28	5,52
BRENTUXIMAB VEDOTIN ^a	-5,59	5,52	-7,35	7,28	-	-	-	-
BUSULFAN ^a	-2,21	3,12	-3,06	3,97	-	-	-	-
CARBOPLATINO	-0,94	3,10	-1,58	3,74	0,55	1,63	0,38	1,80
CETUXIMAB	-2,22	2,51	-2,97	3,26	-0,24	0,76	-0,40	0,92
CICLOFOSFAMIDA	-1,52	2,35	-2,13	2,96	-0,36	1,24	-0,62	1,49
CISPLATINO	-0,17	2,49	-0,60	2,91	0,74	1,59	0,60	1,72
CITARABINA	-5,02	4,35	-6,50	5,83	-1,66	0,37	-1,98	0,70
CITARABINA LIPOSOMAL ^a	-1,57	7,17	-2,95	8,55	-	-	-	-
DACARBAZINA	-1,20	1,63	-1,64	2,07	0,23	0,41	0,20	0,44
DOCETAXEL	-5,06	1,19	-6,05	2,17	-2,29	-1,53	-2,41	-1,41
DOXORUBICINA	0,52	0,84	0,47	0,89	0,69	0,75	0,68	0,76
DOXORUBICINA LIP NO PEG ^a	-1,29	4,19	-2,15	5,05	-	-	-	-
DOXORUBICINA LIP PEG ^a	-4,04	3,63	-5,25	4,84	-	-	-	-
EPIRUBICINA	-2,41	2,22	-3,14	2,96	-1,04	0,36	-1,26	0,58
ETOPOSIDO	-5,80	1,39	-6,94	2,53	-2,99	-1,56	-3,21	-1,33
FLUDARABINA,FOSFATO	-6,12	3,11	-7,58	4,57	-1,84	-1,38	-1,91	-1,30
5-FU < 1200 mg	-4,36	1,98	-5,36	2,99	-2,19	0,02	-2,54	0,36
5-FU >= 1200 mg	-1,55	2,48	-2,18	3,11	-0,45	1,34	-0,74	1,62
GEMCITABINA	-1,16	2,47	-1,73	3,05	0,24	1,06	0,11	1,19
IDARUBICINA ^a	-5,87	2,99	-7,28	4,40	-	-	-	-
IRINOTECAN	-2,82	2,53	-3,67	3,38	-1,19	0,88	-1,52	1,21
LEVOLINATO CÁLCICO	-2,91	0,95	-3,52	1,56	-1,67	-0,26	-1,89	-0,04
MESNA	-5,14	7,65	-7,16	9,68	-0,18	2,00	-0,53	2,34
METILPREDNISOLONA ^a	-5,02	1,85	-6,10	2,94	-	-	-	-
METOTREXATO ^a	-4,40	8,95	-6,51	11,07	-	-	-	-
MITOMICINA	0,44	4,78	-0,25	5,47	2,48	2,88	2,42	2,95
MITOXANTRONA	-3,35	1,87	-4,17	2,70	-1,66	0,19	-1,95	0,48
OXALIPLATINO	-1,27	3,87	-2,08	4,68	0,62	1,93	0,41	2,13
PACLITAXEL	-2,71	3,01	-3,62	3,92	-0,51	0,82	-0,72	1,03
PANITUMUMAB	-3,83	2,42	-4,82	3,40	-1,00	-0,28	-1,11	-0,17
PEMETREXED	-1,82	3,46	-2,66	4,29	-0,19	1,67	-0,49	1,97
RITUXIMAB	-1,26	2,12	-1,79	2,65	-0,07	0,92	-0,22	1,07
TEMSIROLIMUS ^a	-4,59	4,29	-5,99	5,69	-	-	-	-
TRABECTEDINA ^a	-1,18	3,81	-1,97	4,59	-	-	-	-
TRASTUZUMAB	-4,48	2,37	-5,56	3,45	-2,22	-0,18	-2,55	0,14
VINBLASTINA	-5,59	0,58	-6,57	1,56	-2,89	-2,16	-3,01	-2,05
VINCRISTINA	-5,38	5,06	-7,04	6,72	-1,17	0,75	-1,47	1,05
VINFLUNINA ^a	-3,90	0,74	-4,63	1,47	-	-	-	-
VINORELBINA ^a	-4,93	3,71	-6,30	5,08	-	-	-	-

^a Fármacos con tamaño muestral (sin outliers) inferior o igual a 31, por lo que no fue posible calcular los límites de alerta e invalidación para la exactitud, definidos por el intervalo central de valores donde se sitúan el 95% y 99%, respectivamente, de las medias del EGP observadas en muestras de tamaño 30.

5-FU (Dosis < 1200 mg)

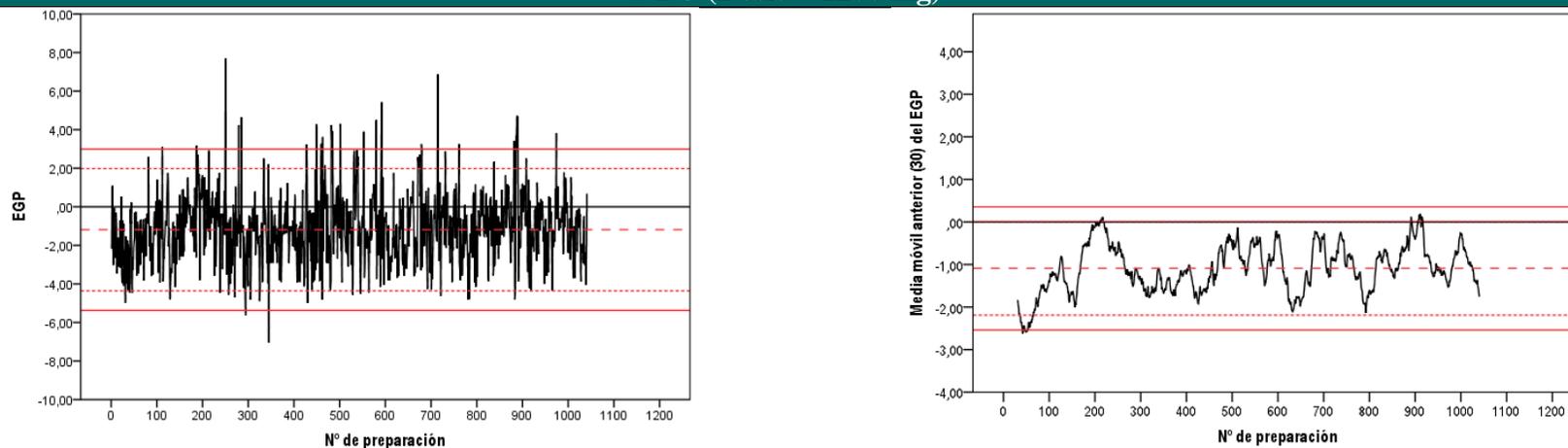
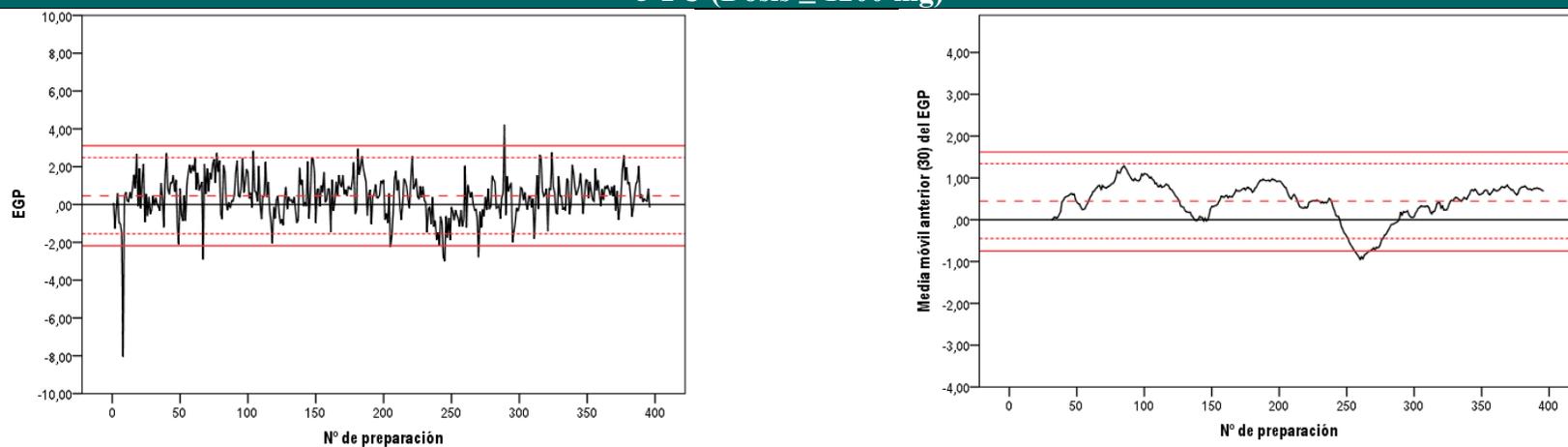
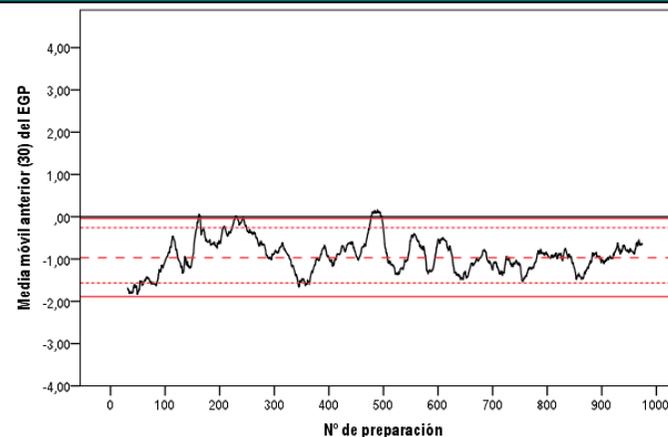
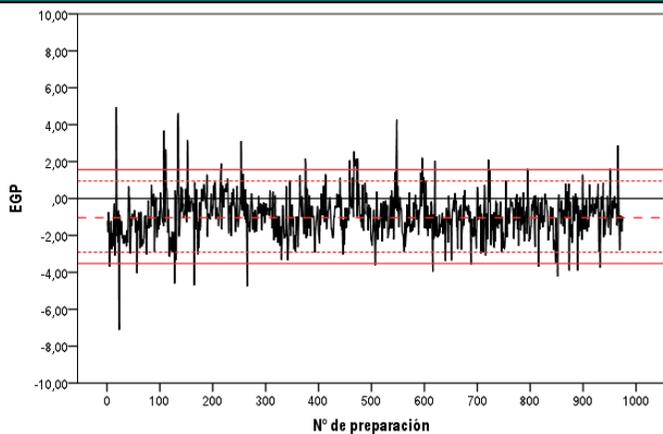
5-FU (Dosis \geq 1200 mg)

Figura 5.15. Gráficos de control para la Precisión (izquierda) y Exactitud (derecha) en la dosis de fármaco preparada, medidas a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP), determinado mediante gravimetría durante la preparación con ePASE[®]. Las líneas de referencia corresponden a la media del EGP (izquierda) y a la media de la media móvil anterior del EGP en muestras de tamaño= 30 (derecha) (- - -) y a los Límites de Alerta (.....) e Invalidación (—) correspondientes.

LEVOFOLINATO CÁLCICO



CICLOFOSFAMIDA

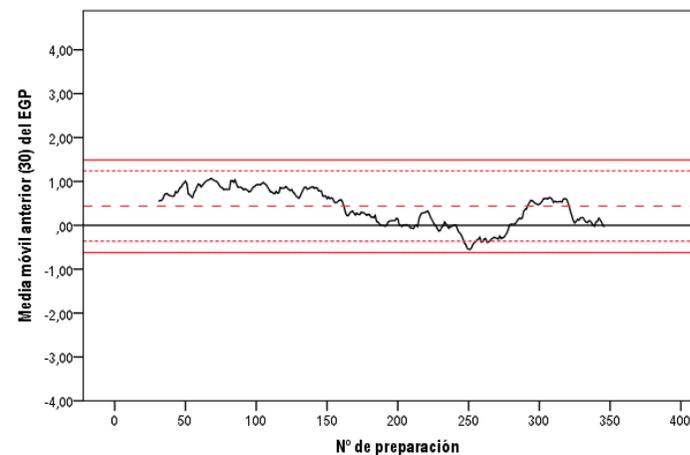
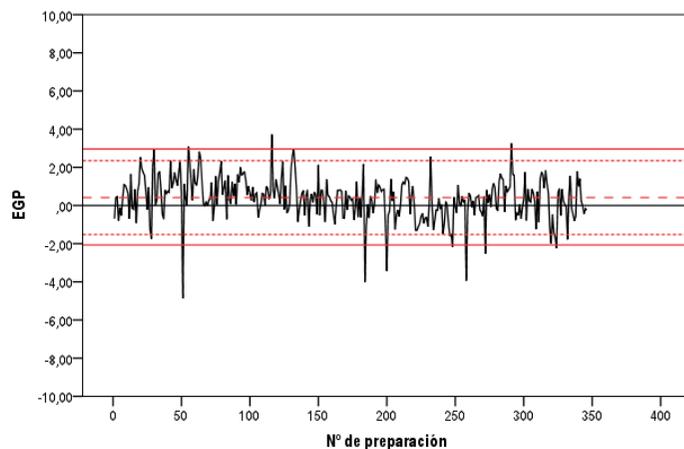
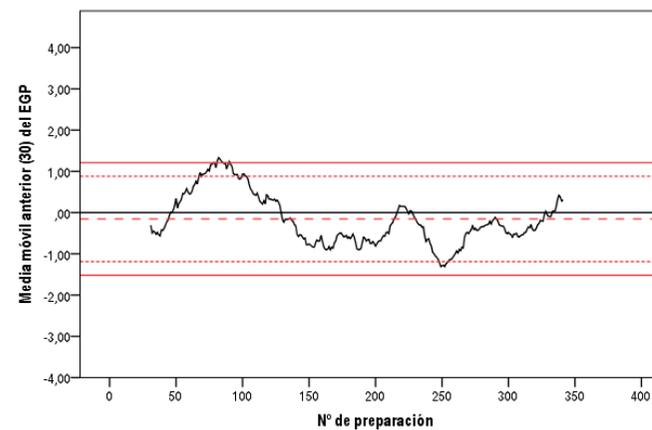
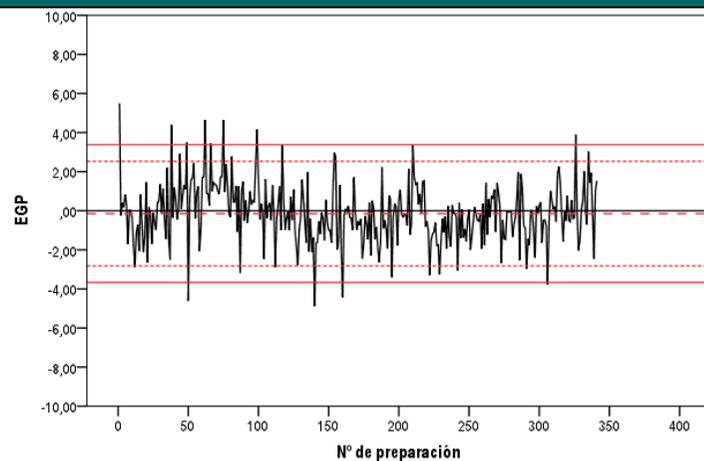


Figura 5.15 (continuación). Gráficos de control para la Precisión (izquierda) y Exactitud (derecha) en la dosis de fármaco preparada, medidas a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP), determinado mediante gravimetría durante la preparación con ePASE®. Las líneas de referencia corresponden a la media del EGP (izquierda) y a la media de la media móvil anterior del EGP en muestras de tamaño= 30 (derecha) (- - -) y a los Límites de Alerta (.....) e Invalidación (—) correspondientes.

IRINOTECAN



OXALIPLATINO

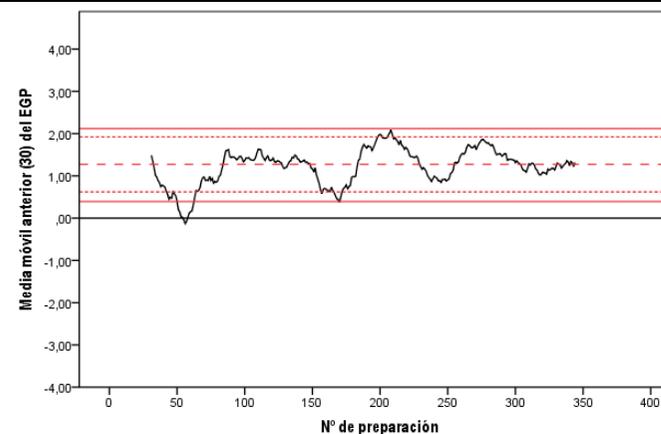
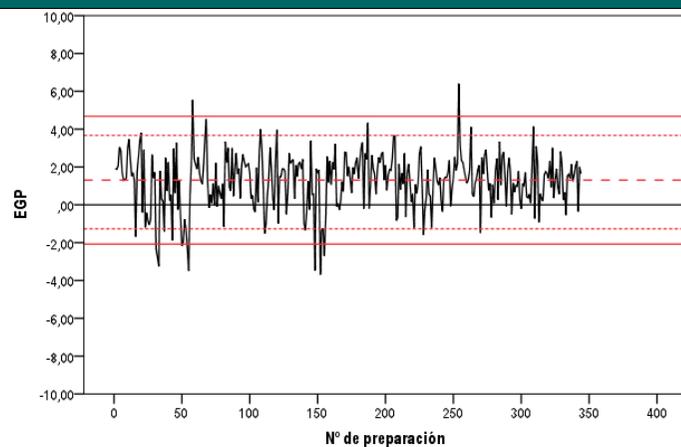


Figura 5.15 (continuación). Gráficos de control para la Precisión (izquierda) y Exactitud (derecha) en la dosis de fármaco preparada, medidas a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP), determinado mediante gravimetría durante la preparación con ePASE®. Las líneas de referencia corresponden a la media del EGP (izquierda) y a la media de la media móvil anterior del EGP en muestras de tamaño= 30 (derecha) (- - -) y a los Límites de Alerta (.....) e Invalidación (—) correspondientes.

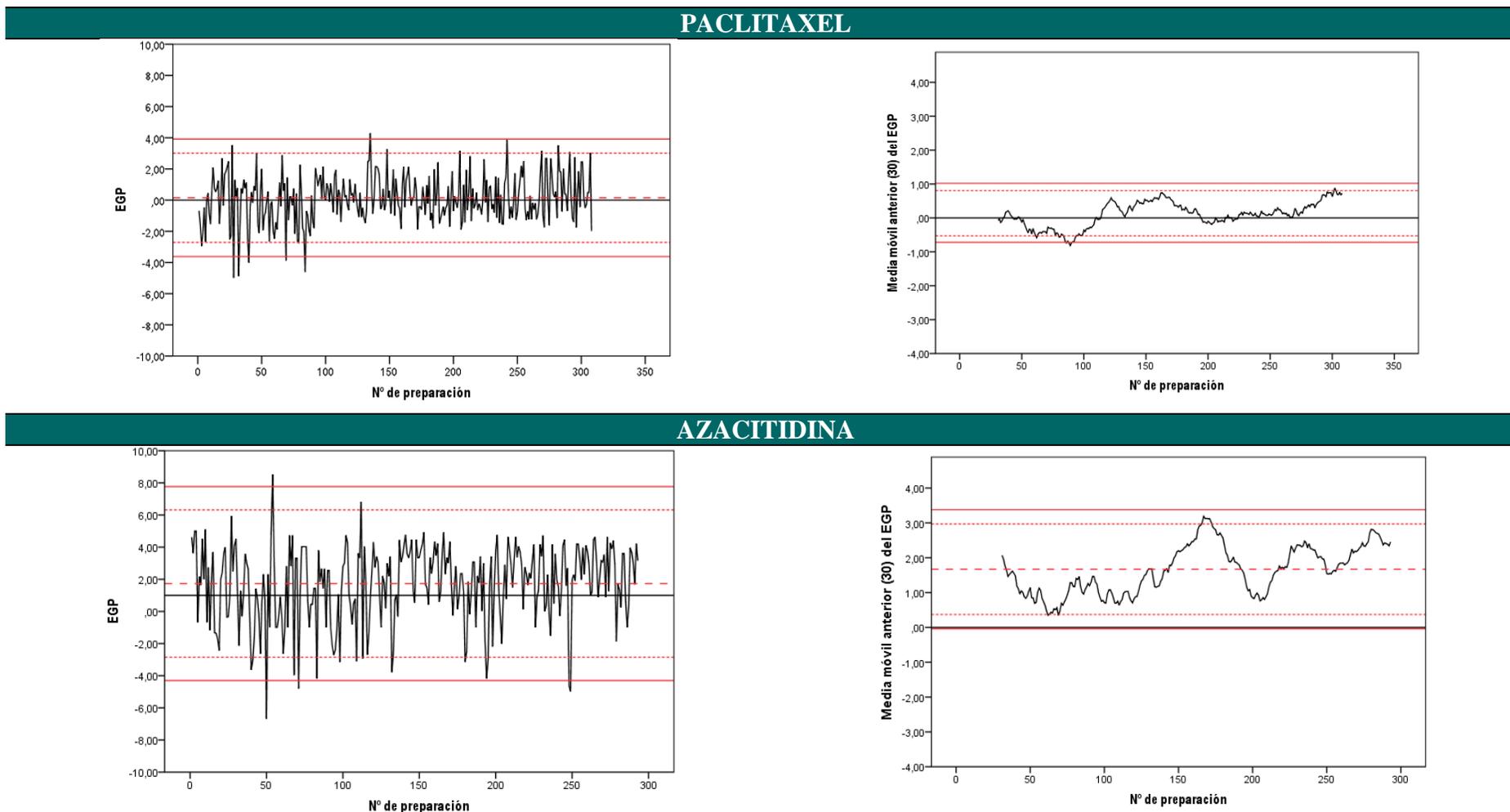
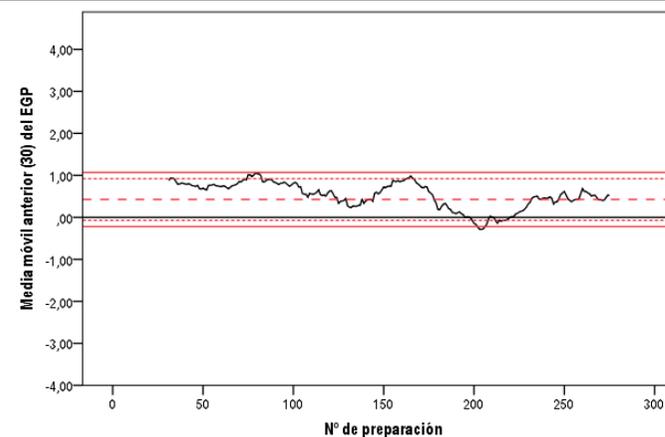
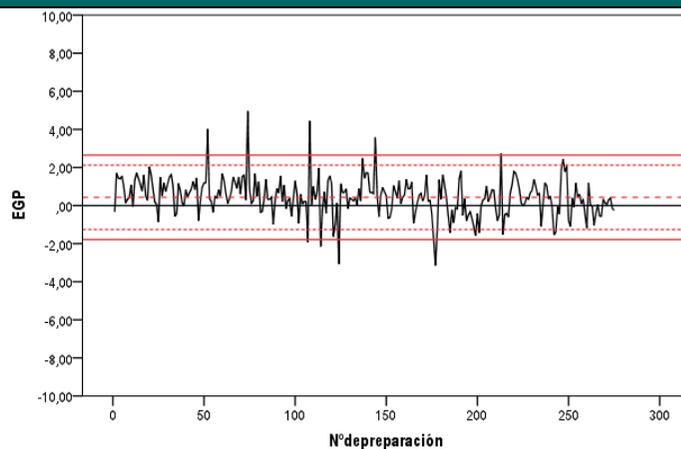


Figura 5.15 (continuación). Gráficos de control para la Precisión (izquierda) y Exactitud (derecha) en la dosis de fármaco preparada, medidas a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP), determinado mediante gravimetría durante la preparación con ePASE®. Las líneas de referencia corresponden a la media del EGP (izquierda) y a la media de la media móvil anterior del EGP en muestras de tamaño= 30 (derecha) (- - -) y a los Límites de Alerta (.....) e Invalidación (—) correspondientes.

RITUXIMAB



ETOPÓSIDO

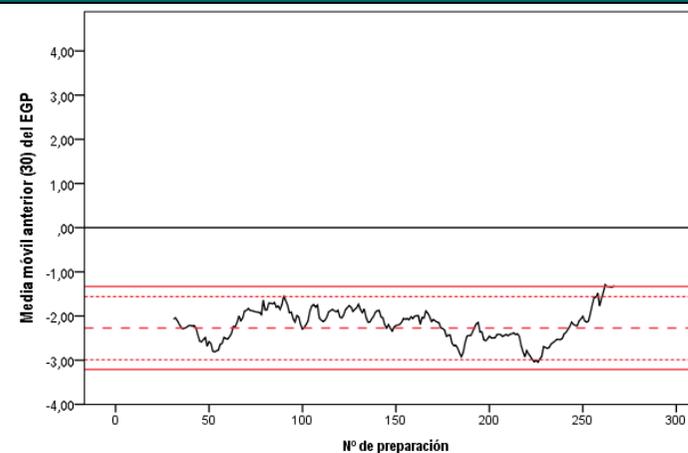
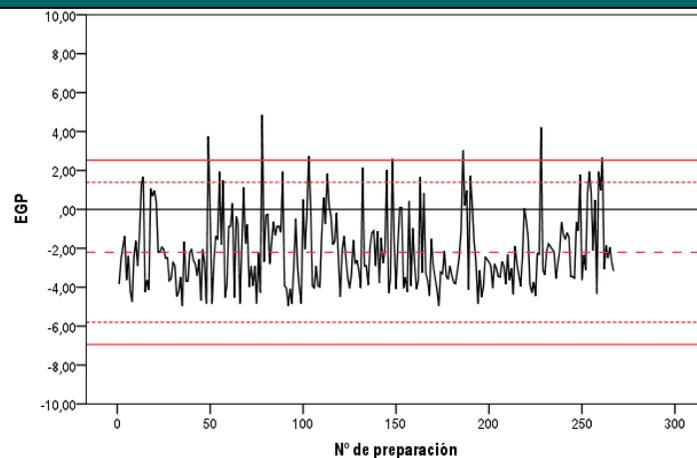


Figura 5.15 (continuación). Gráficos de control para la Precisión (izquierda) y Exactitud (derecha) en la dosis de fármaco preparada, medidas a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP), determinado mediante gravimetría durante la preparación con ePASE®. Las líneas de referencia corresponden a la media del EGP (izquierda) y a la media de la media móvil anterior del EGP en muestras de tamaño= 30 (derecha) (- - -) y a los Límites de Alerta (.....) e Invalidación (—) correspondientes.

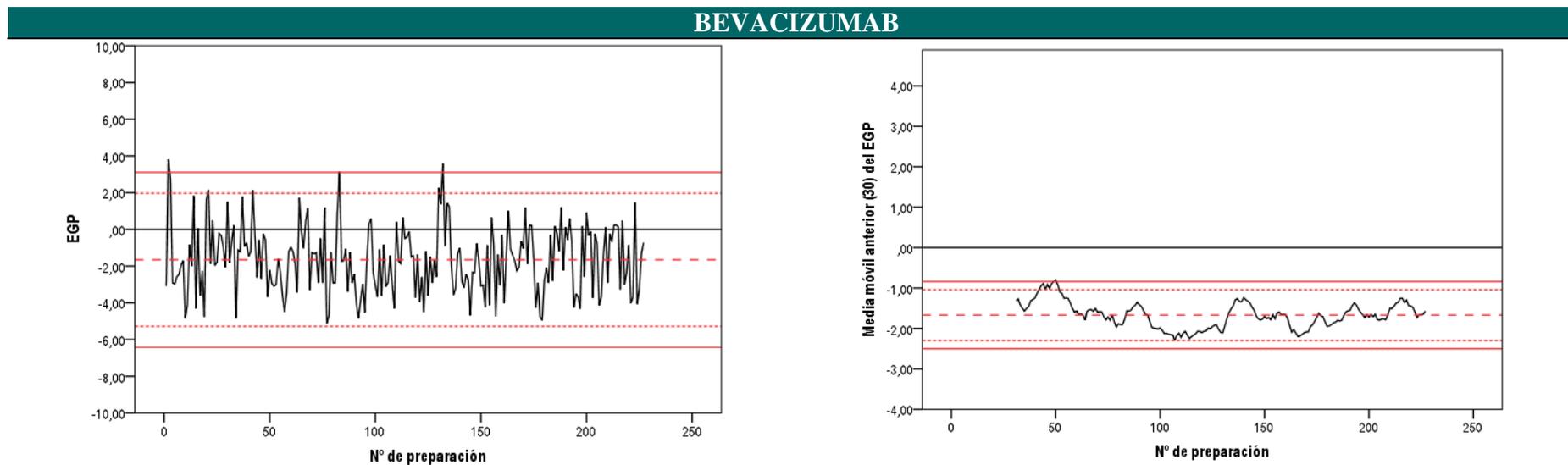


Figura 5.15 (continuación). Gráficos de control para la Precisión (izquierda) y Exactitud (derecha) en la dosis de fármaco preparada, medidas a través del Error Gravimétrico Porcentual (EGP), determinado mediante gravimetría durante la preparación con ePASE®. Las líneas de referencia corresponden a la media del EGP (izquierda) y a la media de la media móvil anterior del EGP en muestras de tamaño= 30 (derecha) (- - -) y a los Límites de Alerta (.....) e Invalidación (—) correspondientes.

5.3.2. Análisis descriptivo de los errores de preparación interceptados

5.3.2.1. Información general sobre los EP interceptados

5.3.2.1.1. Prevalencia global de errores de preparación

Durante el período de estudio se interceptaron un total de **333 EP** durante la elaboración de 7643 preparaciones parenterales con ePASE®, lo que determinó una prevalencia global de **43,6 EP x 1000 preparaciones**.

Los errores cuantitativos supusieron el 79,6 % del total de EP interceptados (n= 265) y los errores de naturaleza cualitativa el 20,4% restante (n= 68). La tabla 5.9 muestra la prevalencia encontrada para cada tipo de error en función de su naturaleza (cualitativa o cuantitativa) y componente afectado (vehículo o fármaco).

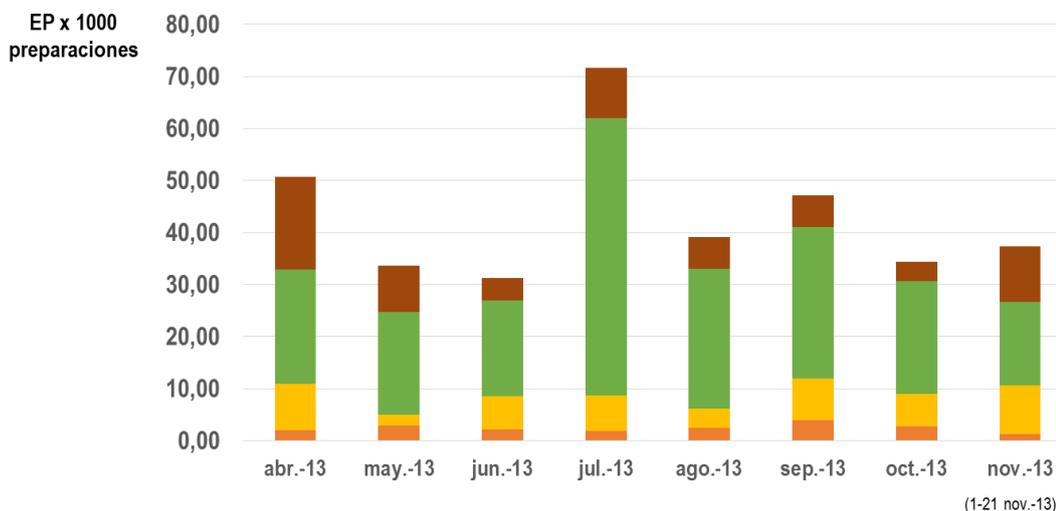
Tabla 5.9. Prevalencia de los EP según su naturaleza. Resultados globales correspondientes al período 1 de abril – 21 de noviembre de 2013.

SUBTIPO DE ERROR	N	PREVALENCIA EP x 1000 preparaciones (IC95%)
Error cualitativo (EC)	68	8,90 (7,03 - 11,26)¹
EC Vehículo	49	6,41 (4,85 - 8,47) ¹ 7,57 (5,73 - 9,99) ²
EC Fármaco	19	2,49 (1,59 - 3,88) ¹
Error cuantitativo (EQ)	265	34,67 (30,80-39,01)¹
EQ Vehículo	64	8,37 (6,56 - 10,68) ¹ 9,88 (7,75 - 12,60) ²
EQ Fármaco	201	26,30 (22,94 - 30,13) ¹
Global (EC+EQ)	333	43,57 (39,22-48,38)¹

¹ Prevalencia respecto al total de preparaciones elaboradas (n= 7643). ²Prevalencia respecto al número total de preparaciones elaboradas en las que el fármaco se acondiciona en un vehículo (G 5%, SF 0,9% o GS) (n= 6475). Se excluyen las acondicionadas en bolsa EVA, infusor o jeringa.

5.3.2.1.2. *Incidencia mensual*

En la figura 5.16 se muestra la incidencia de EP por mes. La mayor incidencia de EP se observó en el mes de julio, a expensas, principalmente, de un incremento en los errores de dosificación o errores cuantitativos.



Nº preparaciones ¹		1004	1012	928	1032	816	997	1106	748
Nº preparaciones ² (vehículo)		873	880	805	878	704	816	900	619
EC Vehículo	n	9	2	6	7	3	8	7	7
	I _{EP} (% ₀₀) ¹	8,96	1,98	6,47	6,78	3,68	8,02	6,33	9,36
	I _{EP} (% ₀₀) ²	10,31	2,27	7,45	7,97	4,26	9,80	7,78	11,31
EC Fármaco	n	2	3	2	2	2	4	3	1
	I _{EP} (% ₀₀) ¹	1,99	2,96	2,16	1,94	2,45	4,01	2,71	1,34
EQ Vehículo*(1)	n	18	9	4	10	5	6	4	8
	I _{EP} (% ₀₀) ¹	17,93	8,89	4,31	9,69	6,13	6,02	3,62	10,70
	I _{EP} (% ₀₀) ²	20,62	10,23	4,97	11,39	7,10	7,35	4,44	12,92
EQ Fármaco*	n	22	20	17	55	22	29	24	12
	I _{EP} (% ₀₀) ¹	21,91	19,76	18,32	53,29	26,96	29,09	21,70	16,04
GLOBAL*	n	51	34	29	74	32	47	38	28
	I _{EP} (% ₀₀) ¹	50,80	33,60	31,25	71,71	39,22	47,14	34,36	37,43

Figura 5.16. Incidencia mensual de EP interceptados, analizada según tipología de error.

¹ Incidencia respecto al total de preparaciones elaboradas (n= 7643). ² Incidencia respecto al número total de preparaciones elaboradas en las que el fármaco se acondiciona en un vehículo (G 5%, SF 0,9% o GS) (n= 6475). Se excluyen las acondicionadas en bolsa EVA, infusor o jeringa Abreviaturas: EC Error Cualitativo; EQ Error Cuantitativo.

*Diferencia de proporciones estadísticamente significativa (p < 0,05; prueba de X² de Pearson).

5.3.2.1.3. *Distribución en función de los días de la semana*

En la figura 5.17 se muestra la distribución según los días de la semana. De forma global, la mayor prevalencia de EP se observó los jueves y la menor el fin de semana. Los lunes y miércoles destacaron por la prevalencia de errores en la dosis de fármaco. La mayor prevalencia de errores en el volumen del vehículo se encontró los martes y jueves. En cuanto a los errores cualitativos, los días de mayor riesgo fueron los lunes, para los errores en la selección de la especialidad del fármaco, y los miércoles, para los errores en la selección del vehículo.

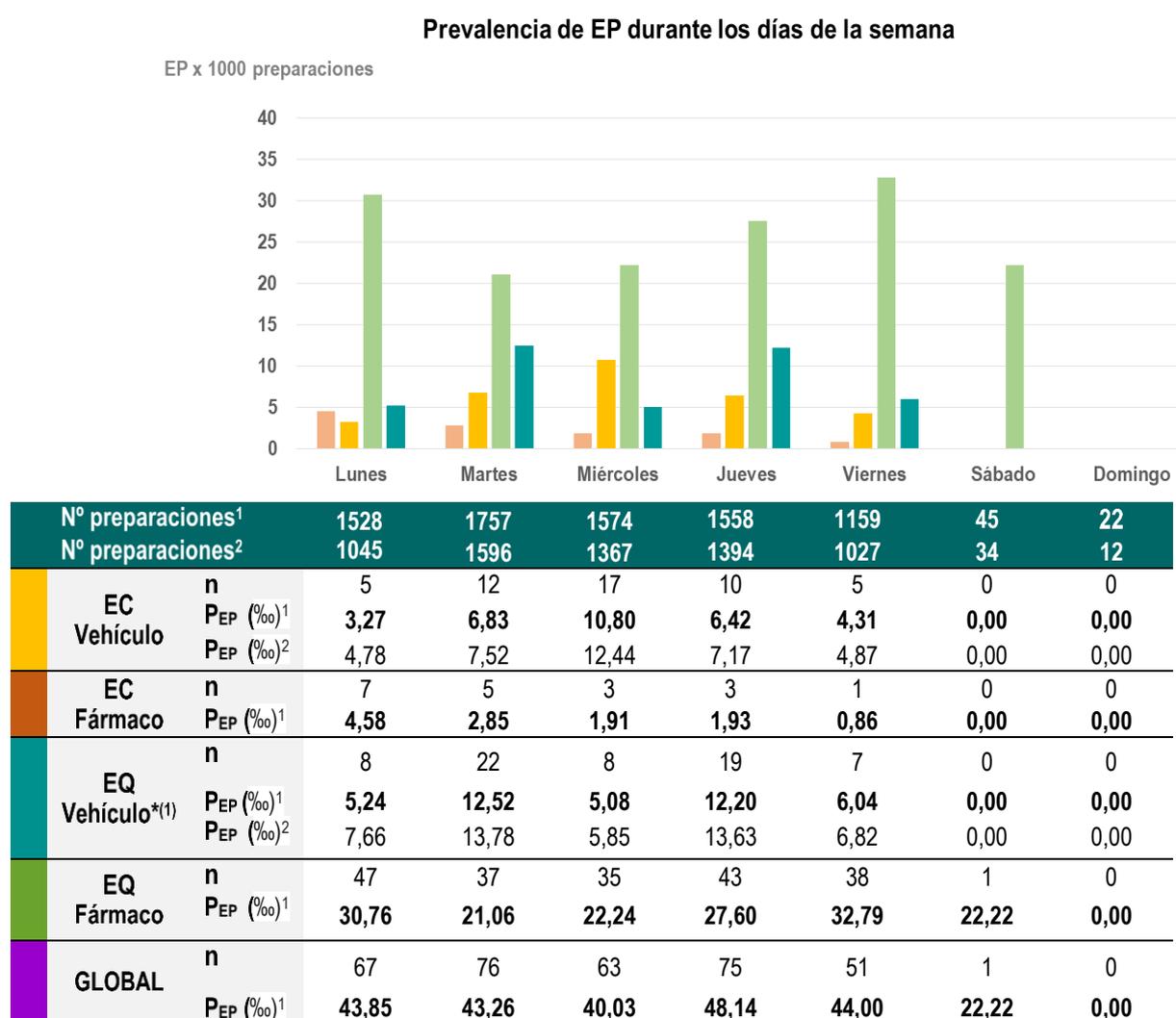


Figura 5.17. Prevalencia de EP durante los días de la semana. Análisis en función de la tipología de error.

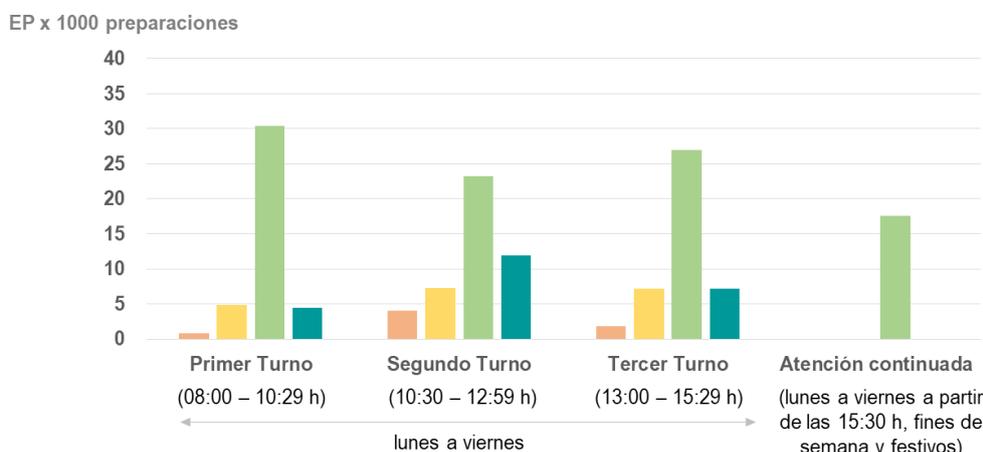
¹ Prevalencia respecto al total de preparaciones elaboradas (n= 7643). ²Prevalencia respecto al número total de preparaciones elaboradas en las que el fármaco se acondiciona en un vehículo (G 5%, SF 0,9% o GS) (n= 6475). Se excluyen las acondicionadas en bolsa EVA, infusor o jeringa. Abreviaturas: EC Error Cualitativo; EQ Error Cuantitativo.

*Diferencia de proporciones estadísticamente significativa (p < 0,05; prueba de X² de Pearson).

5.3.2.1.4. *Distribución horaria según el turno de trabajo*

En la figura 5.18 se muestra la distribución de EP según el turno de trabajo. Los EP se interceptaron en horario ordinario, salvo uno de ellos (0,30%) que se interceptó durante la asistencia continuada. El segundo turno (10:30 – 12:59 h) fue el de mayor riesgo de error, tanto de forma global como para los errores cualitativos (de fármaco y vehículo) y los errores cuantitativos en el volumen de vehículo. En el primer turno (08:00 – 10:29 h) se observó la mayor prevalencia de errores cuantitativos en la dosis de fármaco. Las diferencias entre turnos sólo fueron estadísticamente significativas para los errores cuantitativos en el volumen de vehículo.

Prevalencia de EP durante los turnos laborales



Nº preparaciones ¹		2465	3451	1670	57
Nº preparaciones ²		2108	2890	1445	32
EC Vehículo	n	12	25	12	0
	P _{EP} (%) ¹	4,87	7,24	7,19	0,00
	P _{EP} (%) ²	5,69	8,65	8,30	0,00
EC Fármaco	n	2	14	3	0
	P _{EP} (%) ¹	0,81	4,06	1,80	0,00
EQ Vehículo ^{*(1)}	n	11	41	12	0
	P _{EP} (%) ¹	4,46	11,88	7,19	0,00
	P _{EP} (%) ²	5,22	14,19	8,30	0,00
EQ Fármaco	n	75	80	45	1
	P _{EP} (%) ¹	30,43	23,18	26,95	17,54
GLOBAL	n	100	160	72	1
	P _{EP} (%) ¹	40,57	46,36	43,11	17,54

Figura 5.18. Prevalencia de EP durante los turnos de trabajo. Análisis en función de la tipología de error.

¹ Prevalencia respecto al total de preparaciones elaboradas (n= 7643). ²Prevalencia respecto al número total de preparaciones elaboradas en las que el fármaco se acondiciona en un vehículo (G 5%, SF 0,9% o GS) (n= 6475). Se excluyen las acondicionadas en bolsa EVA, infusor o jeringa Abreviaturas: EC Error Cualitativo; EQ Error Cuantitativo.

*Diferencia de proporciones estadísticamente significativa (p < 0,05; prueba de X² de Pearson).

5.3.2.1.5. Fuente de identificación del error

El 95,8% (n= 319) de los EP fueron interceptados de forma pasiva gracias al control de calidad tecnológico integrado en el proceso de preparación, mientras que el 4,1% restante (n= 14) fueron identificados de forma activa por la enfermera (durante la validación del material acondicionado previamente al inicio de la preparación) o por el farmacéutico durante el proceso de validación (figura 5.19).

5.3.2.1.6. Subproceso en el que se origina el error y causa

La mayoría de los EP se produjeron durante el proceso de elaboración en el interior de la CSB-II (87,4%, n= 291) por parte del personal de enfermería. No obstante, el 11,1% de los EP interceptados (n= 37) se produjeron en el acondicionamiento del material necesario para la preparación por parte del técnico auxiliar de farmacia; y el 1,5% (n= 5) fueron debidos a un defecto en la fabricación del lote del medicamento (en este caso, a un sobrellenado superior al LT establecido en el SF 0,9% de 50 mL). En la figura 5.20 se muestra el subproceso en el que se originan los EP según tipología, así como las causas relacionadas.

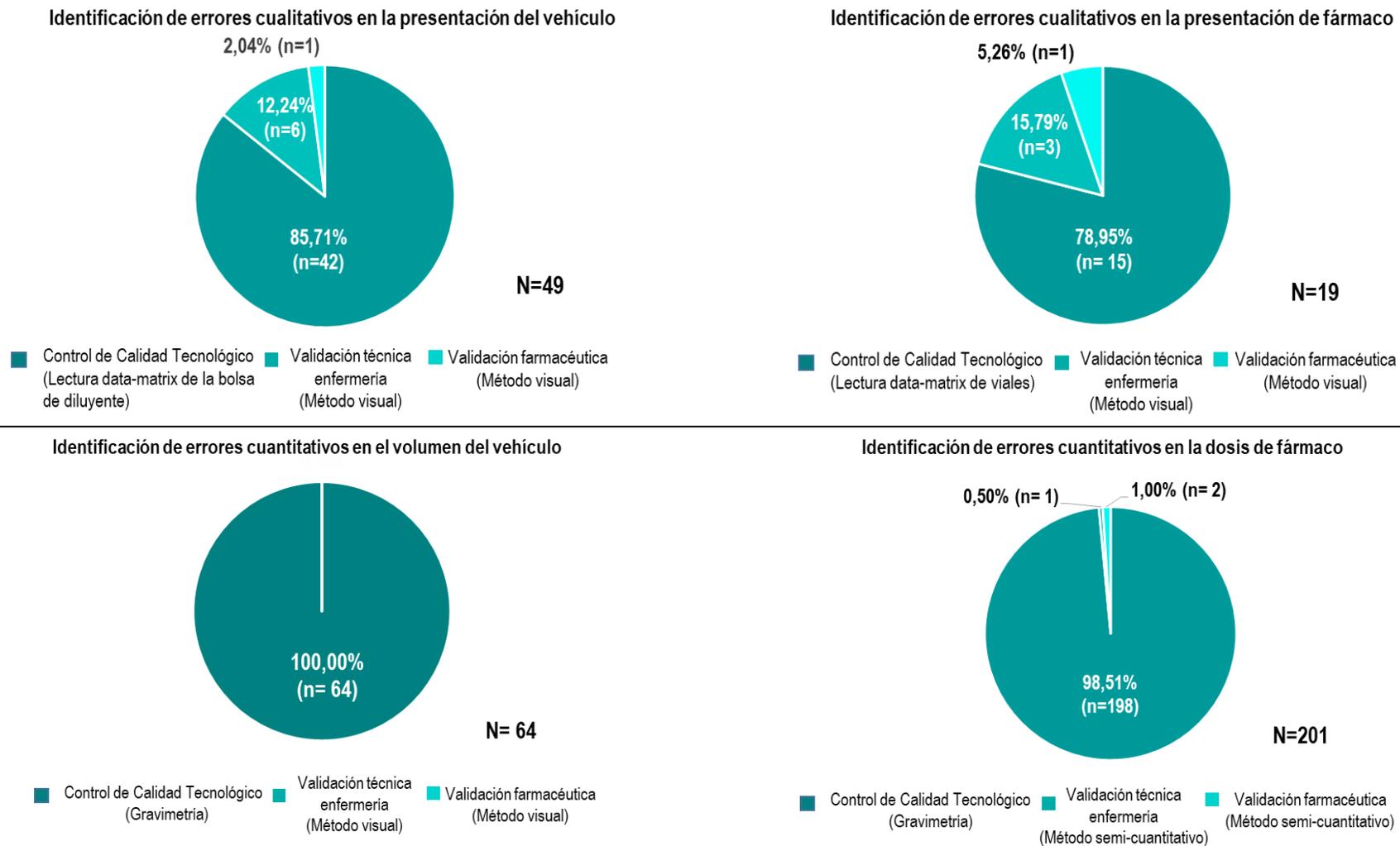
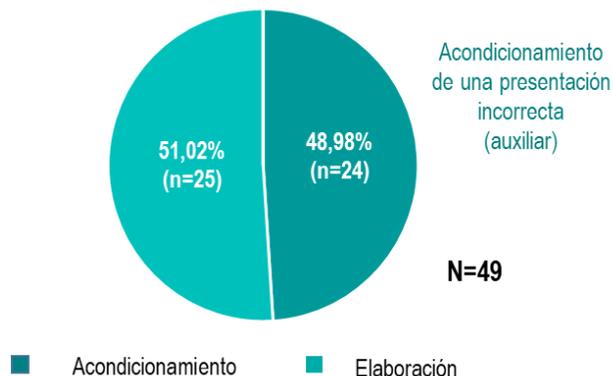
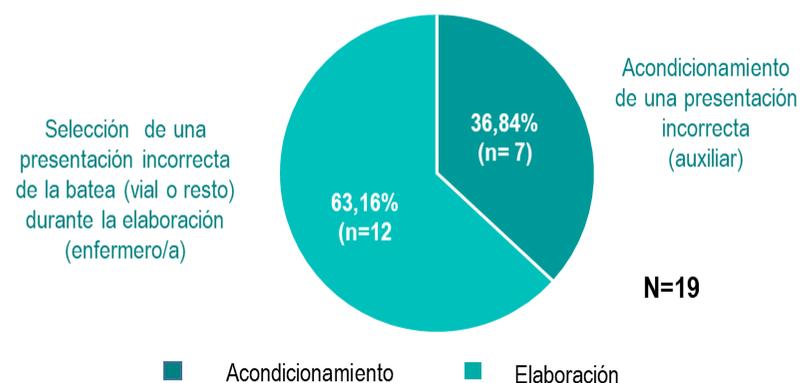


Figura 5.19. Fuente de identificación de los errores de preparación. Sub-análisis según tipología de error.

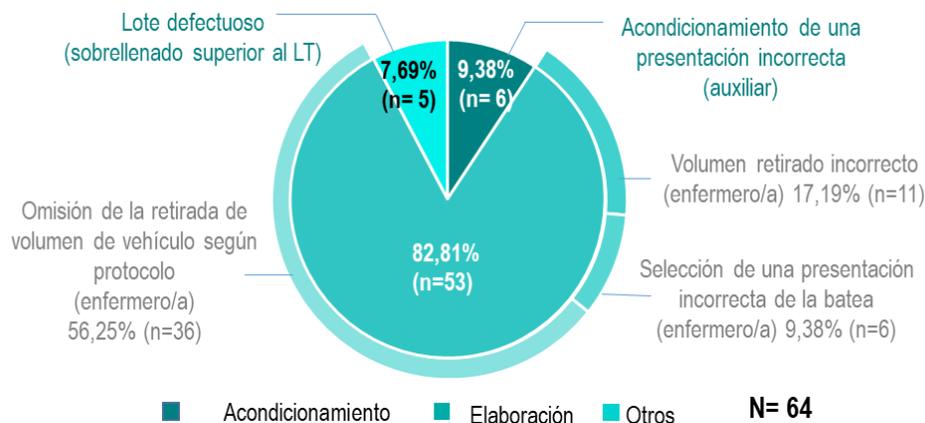
Origen de los errores cualitativos en la presentación del vehículo



Origen de los errores cualitativos en la presentación de fármaco



Origen de los errores cuantitativos en el volumen del vehículo



Origen de errores cuantitativos en la dosis de fármaco

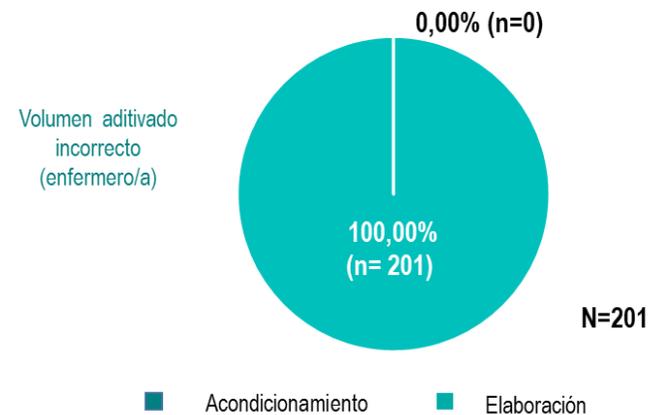


Figura 5.20. Origen de los errores de preparación. Sub-análisis según tipología de error.

5.3.2.2. Análisis del componente afectado

5.3.2.2.1. Errores de preparación cualitativos

El 72,1% (n=49) de los errores interceptados conllevaron un error del vehículo de la preparación y el 27,9% (n=19) un error en la especialidad farmacéutica de antineoplásico/ fármaco de soporte.

En relación a los errores en la selección de vehículo, estos fueron más frecuentes en las presentaciones de SF 0,9% (59%) que en las de G5%. La mayor parte de los EP se observaron en los SF 0,9 % de 100 y 250 mL, seguidos de las G5% de 250 mL (figura 5.21.A). No obstante, al analizar el porcentaje relativo, los vehículos con mayor riesgo de error fueron los de G5% de 50 y 500 mL y los de SF 0,9% de 100 y 50 mL, por este orden.

En cuanto a los errores cualitativos en la especialidad de antineoplásico/ fármaco de soporte, en términos absolutos los fármacos principalmente afectados fueron levofolinato (21%), 5-FU (21%) y doxorubicina (16%) (figura 5.21.B). Cuando se analizó el porcentaje relativo de preparaciones erróneas por fármaco, bendamustina, doxorubicina, carboplatino y bevacizumab fueron los que mayor riesgo de error presentaron.

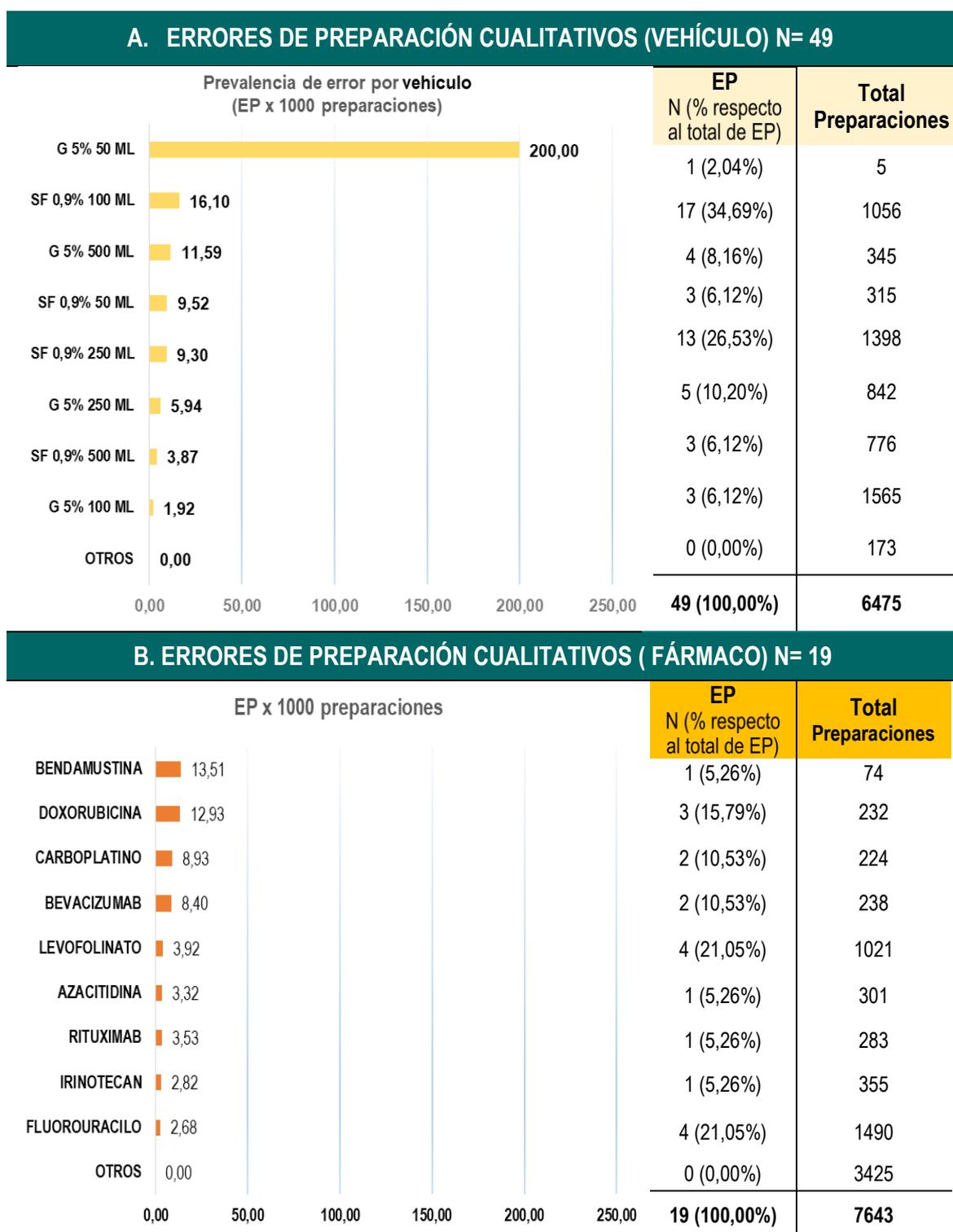


Figura 5.21. Prevalencia de EP cualitativos que afectan a la especialidad farmacéutica de vehículo (A) y fármaco (B) seleccionada para la preparación. Análisis por componente.

Abreviaturas. G 5%: suero glucosado al 5%; SF 0,9%: suero fisiológico al 0,9%.

5.3.2.2.2. Errores de preparación cuantitativos

De los 265 errores cuantitativos interceptados, un 75,8% (n= 201) correspondieron a errores en la dosis de fármaco, mientras que el resto (n= 64) afectaron al volumen del vehículo en la preparación.

En relación a los 64 errores en el volumen de vehículo interceptados, el principal componente afectado fue el SF 0,9% (96,9%) y en concreto las presentaciones de 50, 100 y 500 mL que supusieron el 35,9, 25,0 y 23,4% de los errores cuantitativos interceptados (figura 5.22).

Respecto a los errores de dosificación, los fármacos mayoritariamente afectados en términos absolutos fueron el bortezomib (22,4%), la azacitidina (8,5%) y el 5-FU (11,0%). En términos relativos, la mayor prevalencia se encontró en brentuximab, metotrexato, bortezomib, MESNA, fludarabina, citarabina, temsirólimus, azacitidina, docetaxel, bevacizumab y vincristina. Todos ellos con prevalencias superiores a 50 EP x 1000 preparaciones (figura 5.23).

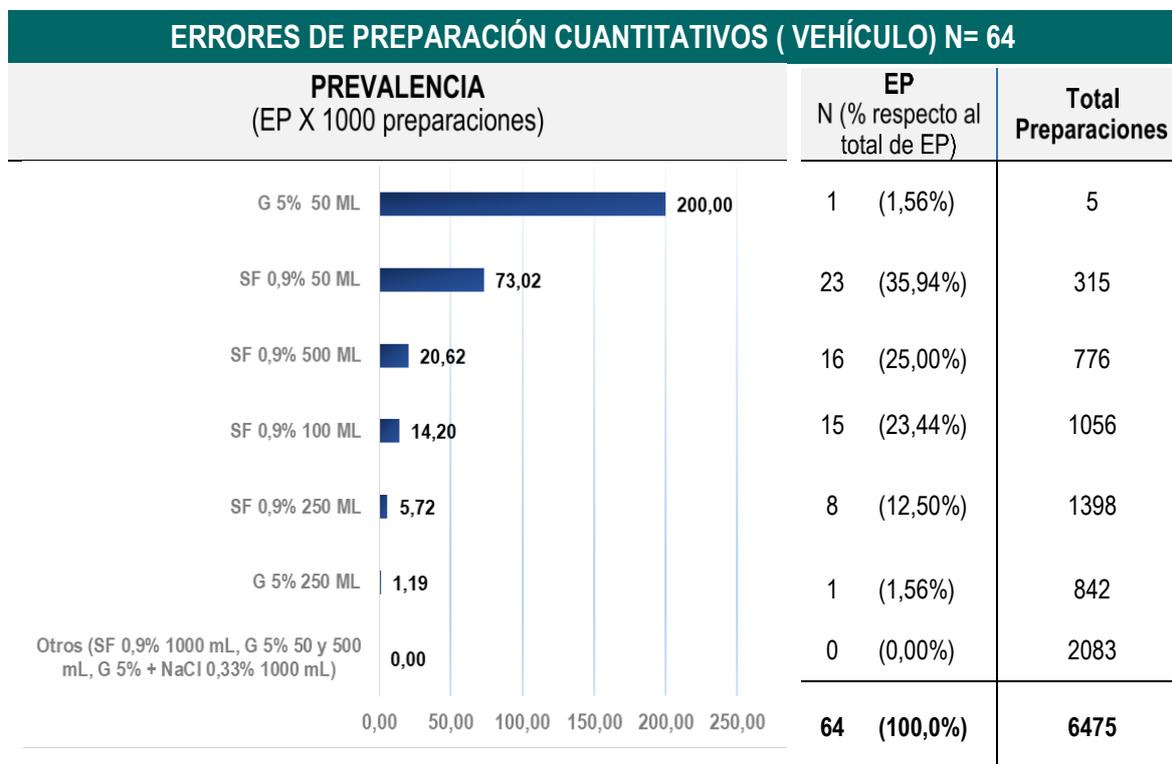


Figura 5.22. Prevalencia de EP cuantitativos que afectan al volumen del vehículo utilizado en la preparación (desviación de volumen > 20% del volumen prescrito). Análisis por vehículo y volumen de la presentación. Abreviaturas. G 5%: suero glucosado al 5%; SF 0,9%: suero fisiológico al 0,9%.

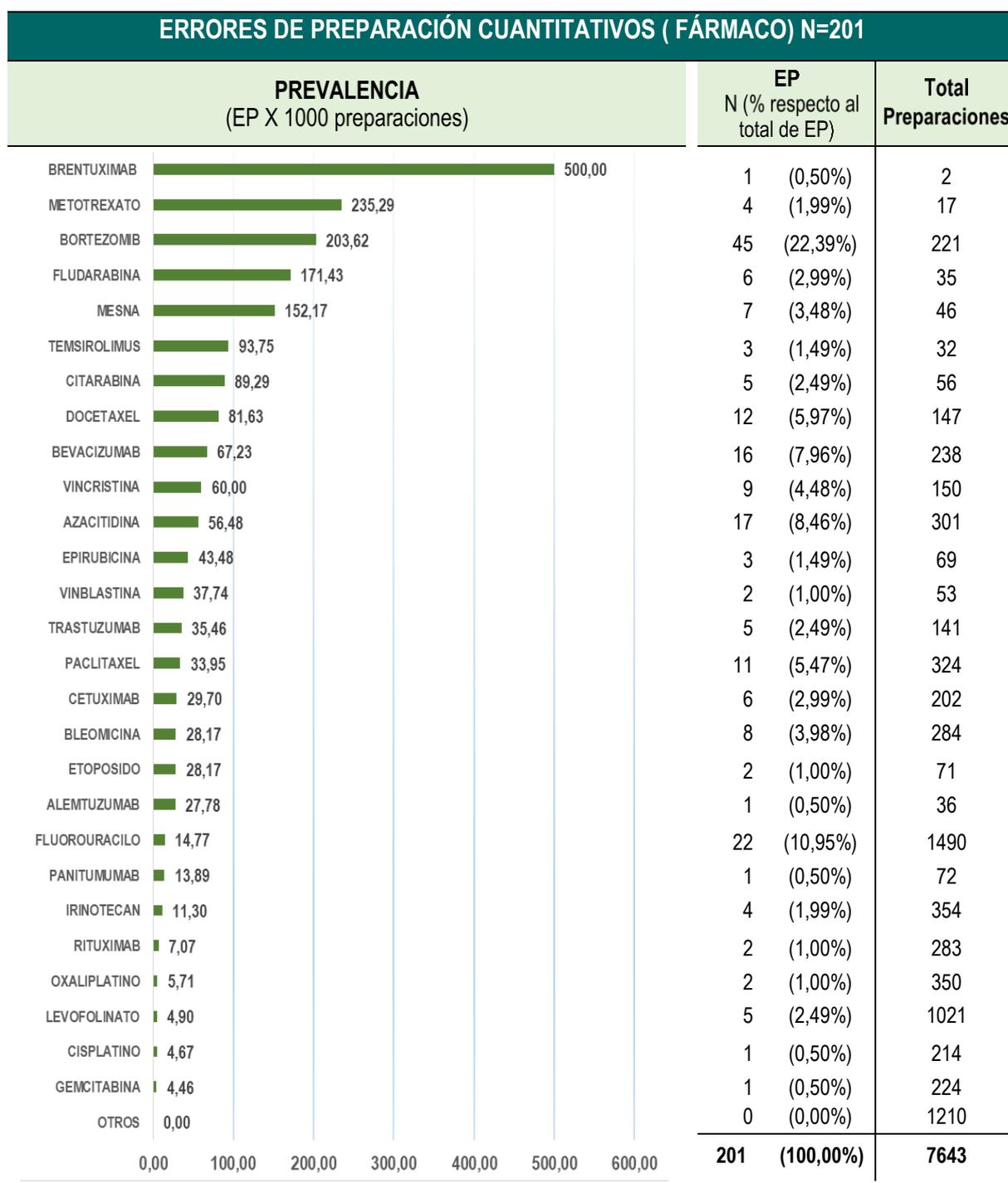


Figura 5.23. Prevalencia de EP cuantitativos que afectan a la dosis de fármaco preparada (desviación de dosis preparada $> \pm 5\%$ de la dosis prescrita). Análisis por fármaco.

5.3.2.3. Características de los Errores

5.3.2.3.1. *Análisis descriptivo de los errores cualitativos*

En las tablas 5.10 y 5.11 se muestran las diferentes especialidades farmacéuticas que se seleccionaron erróneamente en lugar de las prescritas.

En relación a los errores cualitativos en el vehículo, en el 75,5% de los casos (n=37) las especialidades de vehículo fueron del mismo componente (SF 0,9% o G5%) pero de diferente volumen al prescrito, en el 14,3% de los casos (n=7) fueron del mismo volumen pero con diferente componente, y en el 10,2% (n=5) correspondieron a especialidades con diferente componente y volumen a los prescritos (tabla 5.10).

En el caso de los errores de selección en la especialidad farmacéutica de antineoplásico/ fármaco de soporte, en el 15,8% se escogió un medicamento con el mismo componente pero distinta concentración/ formulación. Éste fue el caso de la bendamustina, en el que se seleccionó el Levact[®] de 500 mg en vez del de 100 mg o el de la doxorubicina en el que se seleccionó una especialidad con el mismo fármaco pero en distintas formulaciones (Farmiblastina[®] en vez de Doxorubicina Tedec[®]). La selección de viales pertenecientes a otra preparación del mismo EFT, acondicionados juntos en la misma batea, fue otra de las causas de error (por ejemplo 5-FU, irinotecan y levofolinato, en protocolos para el cáncer de colon, o el rituximab y la ciclofosfamida en protocolos para el linfoma no Hodgkin). Finalmente, la similitud de los nombres entre fármacos (carboplatino y cisplatino) pudo ser otra de las causas de error (tabla 5.11).

Tabla 5.10. Análisis descriptivo de la especialidad farmacéutica seleccionada erróneamente en los errores cualitativos de **vehículo** interceptados.

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA CORRECTA	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA INCORRECTA										N
	G 5% 50 mL	G 5% 100 mL	G 5% 250 mL	G 5% 500 mL	GS 500 mL	SF 0,9% 50 mL	SF 0,9% 100 mL	SF 0,9% 250 mL	SF 0,9% 500 mL	SF 0,9% 1000 mL	
G 5% 50 mL		▲									1
G 5% 100 mL			▲				▲▲				3
G 5% 250 mL		▲▲		▲▲			▲				5
G 5% 500 mL			▲▲		▲				▲		4
SF 0,9% 50 mL							▲▲				3
SF 0,9% 100 mL			●●●●	●		▲▲▲▲		▲▲▲	▲▲▲	▲	17
SF 0,9% 250 mL			▲▲			▲	▲▲▲▲	▲▲▲	▲▲▲	▲	13
SF 0,9% 500 mL				▲			▲			▲	3
GLOBAL											49

▲ Especialidad farmacéutica con el mismo vehículo (SF, G ó SG) pero diferente volumen. ▲ Especialidad con diferente vehículo pero mismo volumen ● Especialidad con diferente vehículo y volumen.

Tabla 5.11. Análisis descriptivo de la especialidad farmacéutica seleccionada erróneamente en los errores cualitativos de fármaco interceptados.

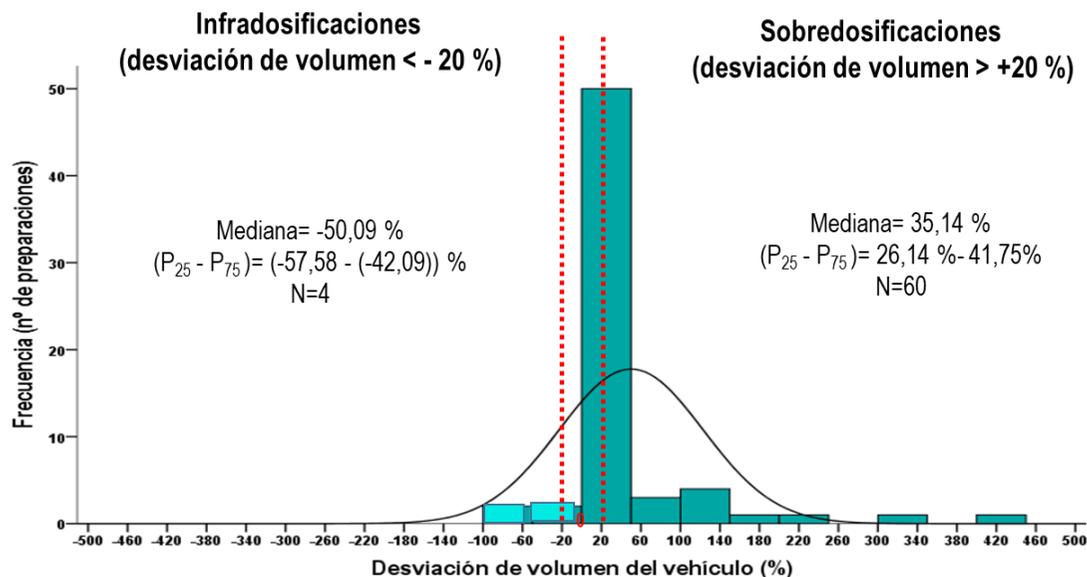
ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA CORRECTA	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA INCORRECTA															N	
	Azacitidina	Bendamustina	Bevacizumab	Carboplatino	Ciclofosfamida	Cisplatino	Dacarbazina	Doxorubicina	5-FU	Gemcitabina	Irinotecan	Levofolinato	Panitumumab	Pemetrexed	Rituximab		Trabectedina
Azacitidina														●			1
Bendamustina		▲															1
Bevacizumab													●			●	2
Carboplatino						●				●							2
Ciclofosfamida																	0
Cisplatino																	0
Dacarbazina																	0
Doxorubicina						●	▲ ▲										3
5-FU						●	●			●		● ●					4
Gemcitabina																	0
Irinotecan													●				1
Levofolinato									● ● ●		●						4
Panitumumab																	0
Pemetrexed																	0
Rituximab					●												1
Trabectedina																	0
GLOBAL																	19

▲ Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco pero diferente cantidad nominal. ▲ Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco pero diferente formulación (Doxorubicina Tedec® vs Farmiblastina®) ● Especialidad con diferente fármaco.

5.3.2.3.2. *Magnitud del error de los errores cuantitativos*

Tal y como se muestra en la figura 5.24, la mayor parte de los errores en el volumen de vehículo supusieron una sobredosificación (93,8%, n= 60) con una desviación respecto al volumen prescrito comprendida entre el 22,9 y el 435,5% (figura 5.24). El 6,3% restante (n= 4) supusieron una infradosificación respecto al de volumen prescrito comprendida entre el 41,8% y el 57,9%. Las especialidades afectadas mayoritariamente por errores de sobredosificación fueron las de SF 0,9% de 50, 500 y 100 mL en este orden. En los errores de infradosificación, debido a su bajo tamaño de muestra, no destacó ninguna especialidad en particular.

En cuanto a los errores en la dosis de fármaco, las figuras 5.25 y 5.26 muestran que la mitad aproximadamente de estos errores se debieron a infradosificaciones (52,2%, n= 105) que contenían entre el 62,3-94,9% de la dosis prescrita. La otra mitad (47,8%, n= 96) fueron errores de sobredosificación entre el 105,1% y el 187,4% de la dosis prescrita. El mayor número de sobredosificaciones se observó en las preparaciones de bortezomib (n= 42), seguidas de azacitidina (n= 12) y 5-FU (n= 8). En cuanto a las infradosificaciones, el 5-FU (n= 14) fue el fármaco más afectado, seguido de los taxanos docetaxel (n= 10) y paclitaxel (n= 10), así como de bevacizumab (n= 10). La proporción de errores con desviación comprendida entre el 10-15%, 16 – 20% y > 20% fue del 11,9% (n= 24), 3,0% (n= 6) y 6,0% (n= 12) respectivamente.



VEHÍCULO	INFRADOSIFICACIÓN					SOBREDOSIFICACIÓN						
	Error de dosificación (%)					Frecuencia (nº EP, %)						
	Md	P25	P75	Máx	Min							
G 5% 50 mL	-	-	-	-	-	0	1	-	-	-	121,40	121,40
G 5% 250 mL	-	-	-	-57,62	-57,62	1	0	-	-	-	-	-
SF 0,9% 50 mL	-	-	-	-	-	0	23	35,11	25,78	39,60	43,83	24,40
SF 0,9% 100 mL	-42,29	-42,70	-41,88	-41,88	-42,70	2	13	32,36	28,07	127,25	435,50	26,14
SF 0,9% 250 mL	-	-	-	-57,47	-57,47	1	7	54,73	42,93	114,90	322,98	24,34
SF 0,9% 500 mL	-	-	-	-	-	0	16	35,70	25,32	38,27	110,28	22,87

Figura 5.24. a. Histograma de la desviación de volumen de vehículo encontrada en la preparaciones con error (desviación absoluta de volumen > 20% del volumen prescrito). **b.** Análisis de la desviación de volumen de vehículo encontrada en los EP cuantitativos que afectaron al vehículo. Subanálisis en función del tipo de error (infra o sobredosificación). Límites de tolerancia (LT) superior e inferior ($\pm 20\%$).

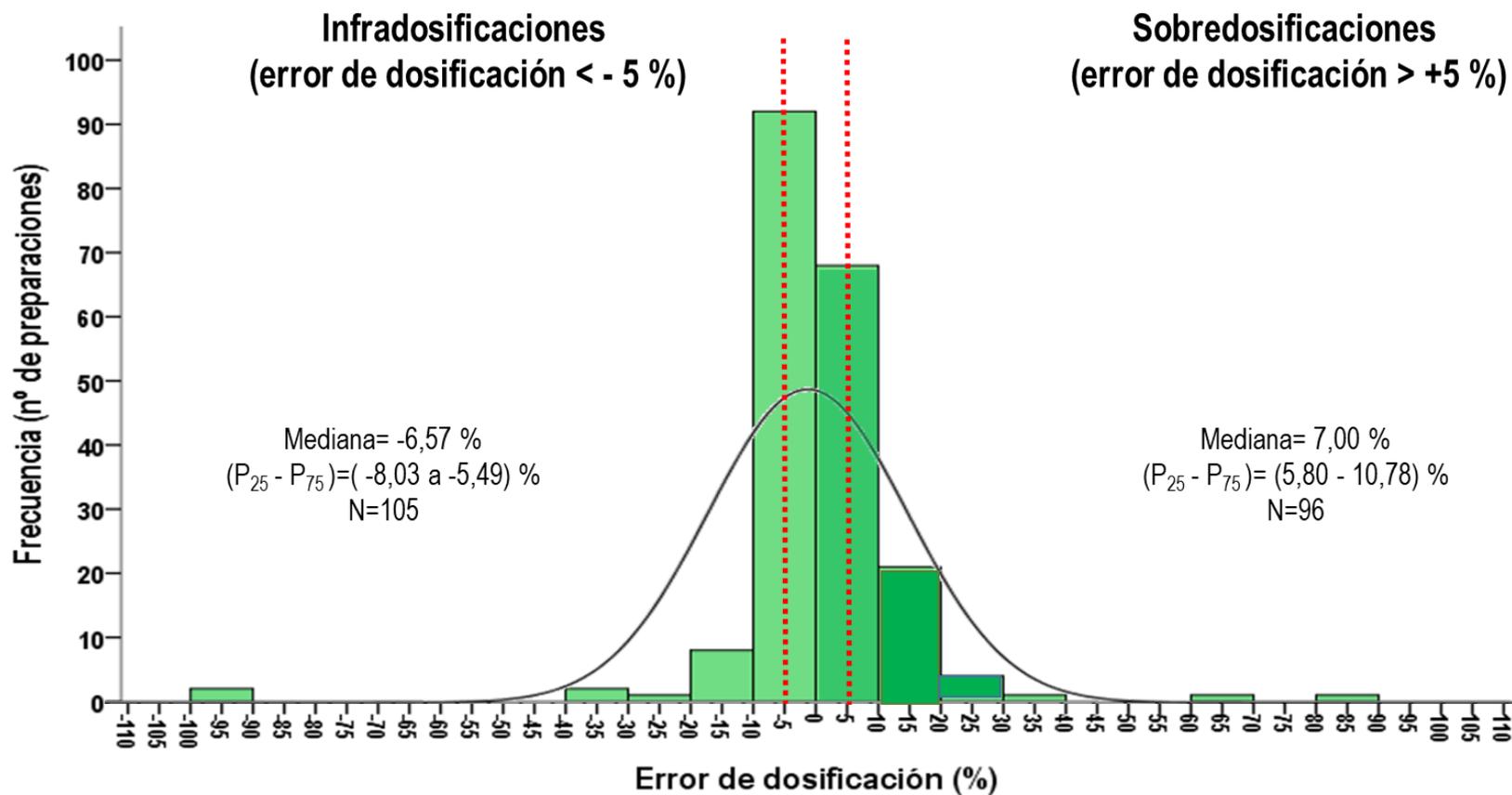


Figura 5.25. Histograma del error de dosificación cometido en las preparaciones con error cuantitativo de fármaco (desviación absoluta de dosis preparada > 5% de la dosis prescrita). Límites de tolerancia (LT) superior e inferior (± 5%).

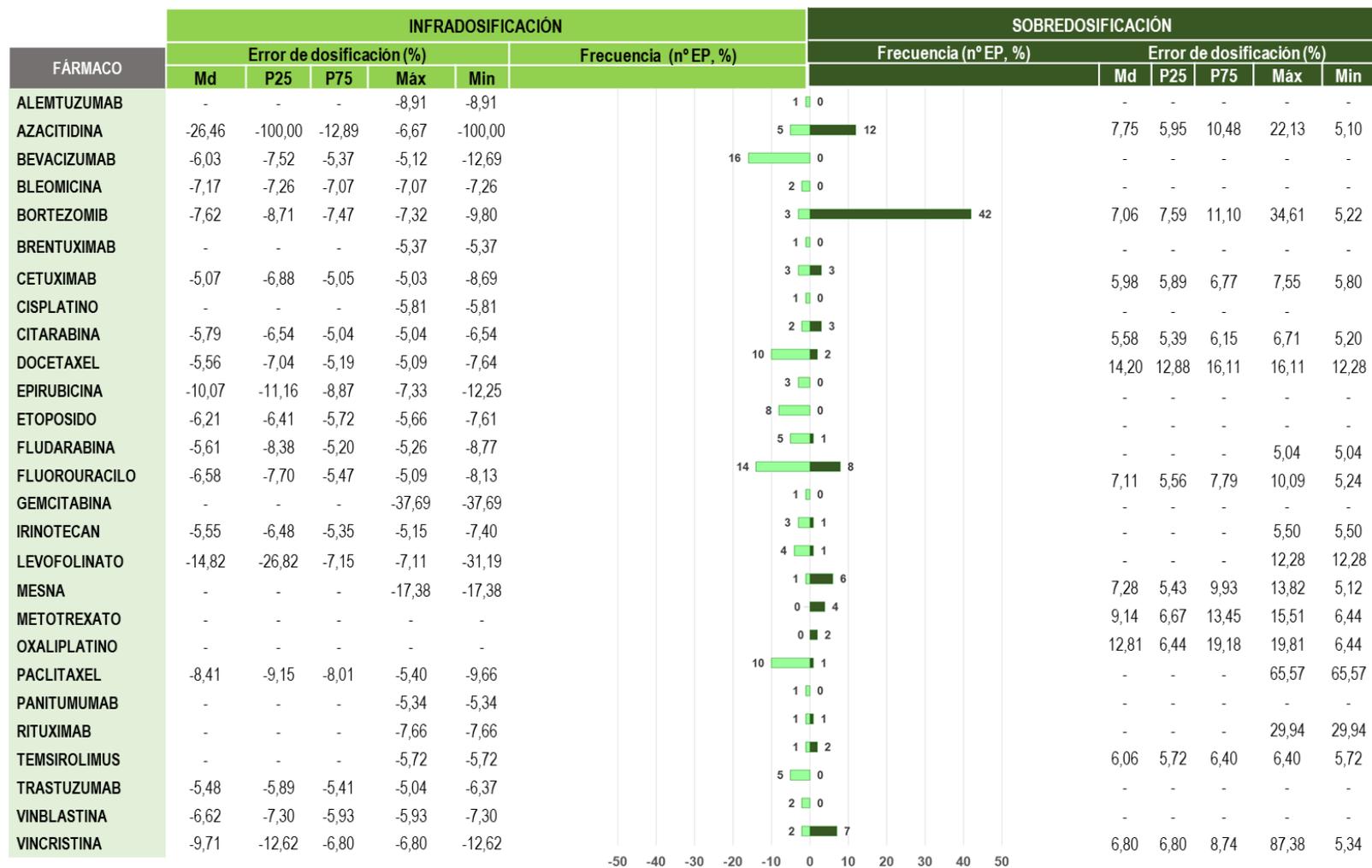


Figura 5.26. Análisis del error de dosificación encontrado en los EP cuantitativos de fármaco interceptados. Subanálisis en función del tipo de error (infra o sobredosificación).

5.3.3. Análisis y cuantificación del impacto de diversas variables en la aparición de errores de preparación

El estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de EP se llevó a cabo a partir de los resultados obtenidos del control de calidad tecnológico de las 7643 preparaciones elaboradas con el soporte de ePASE[®], para el período comprendido entre el 1 de abril y el 21 de noviembre de 2013. La cobertura del control de calidad se especifica en la tabla 8.18 del anexo IIIc.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en función de la naturaleza de error (cualitativo o cuantitativo) y del tipo componente afectado (vehículo o fármaco).

5.3.3.1. Errores cualitativos en la especialidad farmacéutica de vehículo seleccionada en la preparación

Durante el período de estudio se llevó a cabo el control cualitativo de 5198 bolsas de vehículo mediante verificación del código DM, y se interceptaron un total de 49 errores cualitativos.

En la tabla 8.19 del anexo III d se muestran los resultados del análisis univariante para diversas variables. De todas ellas, resultaron estadísticamente significativas el componente (el SF 0,9% se asoció a un mayor riesgo que la G 5% o el GS), la baja experiencia del técnico auxiliar que acondiciona el material necesario para preparar el tratamiento (personal de refuerzo no habitual) y en cuanto a patrones horarios, se observó un mayor riesgo de error al final del turno 3 (14:30-15:00 h). Al analizar qué interacciones entre variables resultaron estadísticamente significativas, se identificaron como factores de riesgo las especialidades de SF 0,9% frecuentes (volumen nominal= 100-500 mL); el acondicionamiento por un técnico auxiliar de refuerzo (no habitual) de vehículos poco frecuentes, o durante la franja horaria de riesgo (final de turno 3, 14:30–15:00 h) o en días de carga laboral elevada (> 85 preparaciones/día); y la elaboración de preparaciones por parte de personal de enfermería con baja experiencia (< 1 año) en las que el vehículo prescrito era poco frecuente, o bien cuando estaba acondicionado en la batea con vehículos de otras preparaciones del mismo EFT o en la franja horaria de riesgo (final del turno 3, 14:30–15:00 h).

De todas las variables e interacciones relevantes detectadas anteriormente, sólo alcanzaron significación estadística en el análisis multivariante tres de ellas. La variable más influyente en el riesgo de error cualitativo de vehículo fue el acondicionamiento de la especialidad por técnico auxiliar de refuerzo (no habitual) durante el final del turno 3 (14:30–15:00 h), factor que multiplicó el riesgo por 8,3. La elaboración de una preparación con un vehículo poco frecuente (volúmenes de 50 ó 1000 mL o bien G5% de 500 mL) por un/a enfermero/a con baja experiencia (< 1 año) y la elaboración de preparaciones con SF 0,9% de 100-500 mL fueron las otras dos variables del modelo, que multiplicaron el riesgo de error por 6,1 y 3,0 respectivamente (figura 5.27).

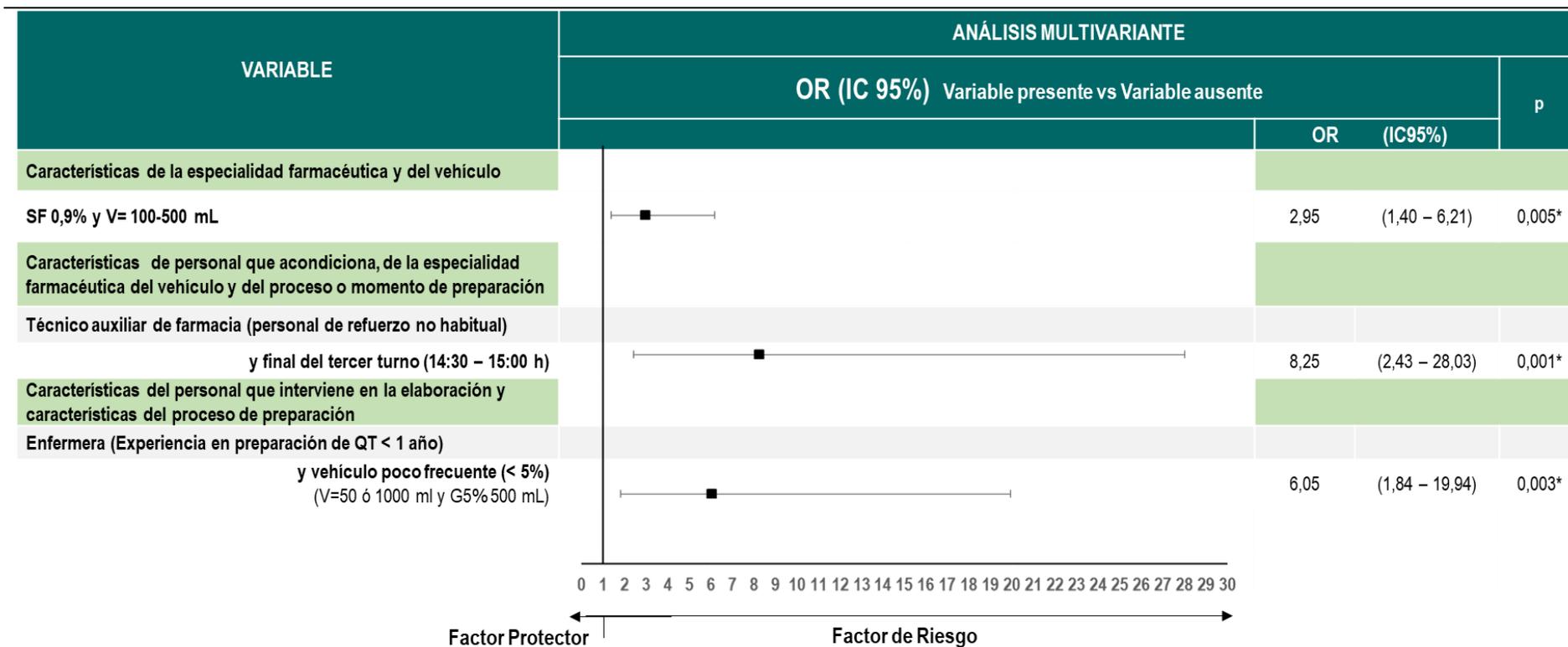


Figura 5.27. Factores de riesgo asociados a la aparición de EP cualitativos en la especialidad de vehículo seleccionada para la preparación. Análisis multivariante. p= significación estadística de la prueba de Wald. *Asociación estadísticamente significativa entre la variable de estudio y el riesgo de EP (p < 0,05). Abreviaturas: G5%= glucosa al 5%; QT= quimioterapia; SF 0,9%= suero fisiológico al 0,9%; V= volumen.

5.3.3.2. Errores cualitativos en la especialidad de fármaco seleccionada en la preparación

Durante el período de estudio, se llevó a cabo el control de calidad tecnológico mediante lectura del código DM en 5668 preparaciones, gracias al cual se interceptaron un total de 19 errores cualitativos en la especialidad farmacéutica seleccionada para la preparación. Para el análisis de los factores de riesgo, se excluyó una de las preparaciones con error, debido a que en ella no se llevó a cabo el control tecnológico mediante lectura de DM, por lo que se trabajó con un total de 18 EP.

En la tabla 8.20 del anexo IIIId se muestran los resultados del análisis univariante para diversas variables y su asociación con el riesgo de selección incorrecta del medicamento. De todas ellas, resultaron estadísticamente significativas la coexistencia de diferentes especialidades con el mismo fármaco (y distintas dosis nominales o formulaciones) y la similitud de nombres entre fármacos. En cuanto a patrones horarios y de carga asistencial, el riesgo de error fue significativamente mayor en el segundo turno de trabajo (10:30 h-13:00 h), en la última media hora de trabajo de cada turno y en los días de elevada carga asistencial (> 85 preparaciones/día).

En cuanto a las interacciones entre variables, resultaron factores de riesgo estadísticamente significativos el acondicionamiento de la especialidad por un técnico no habitual en los días de alta carga laboral, o al final del segundo turno (12:30-13:00 h) y la elaboración, por un/a enfermero/a con experiencia < 1 año, de preparaciones en las que el fármaco disponía de varias especialidades (con diferentes dosis nominales o formulaciones), o cuyo nombre era similar al de otros fármacos, o cuando la preparación se elaboraba de forma secuencial con otras preparaciones del mismo EFT, o bien, cuando se preparaba en la última media hora del segundo turno (12:30-13:00 h).

Finalmente, de todas ellas, en el análisis multivariante se mantuvo únicamente la coexistencia de varias especialidades para el mismo fármaco (con distintas dosis nominales o formulaciones) y la preparación en la franja horaria de 12:30–13:00h correspondiente al final del segundo turno. Estas dos variables multiplicaron el riesgo de EP cualitativo de fármaco por 5,9 y 3,8 respectivamente (figura 5.28).

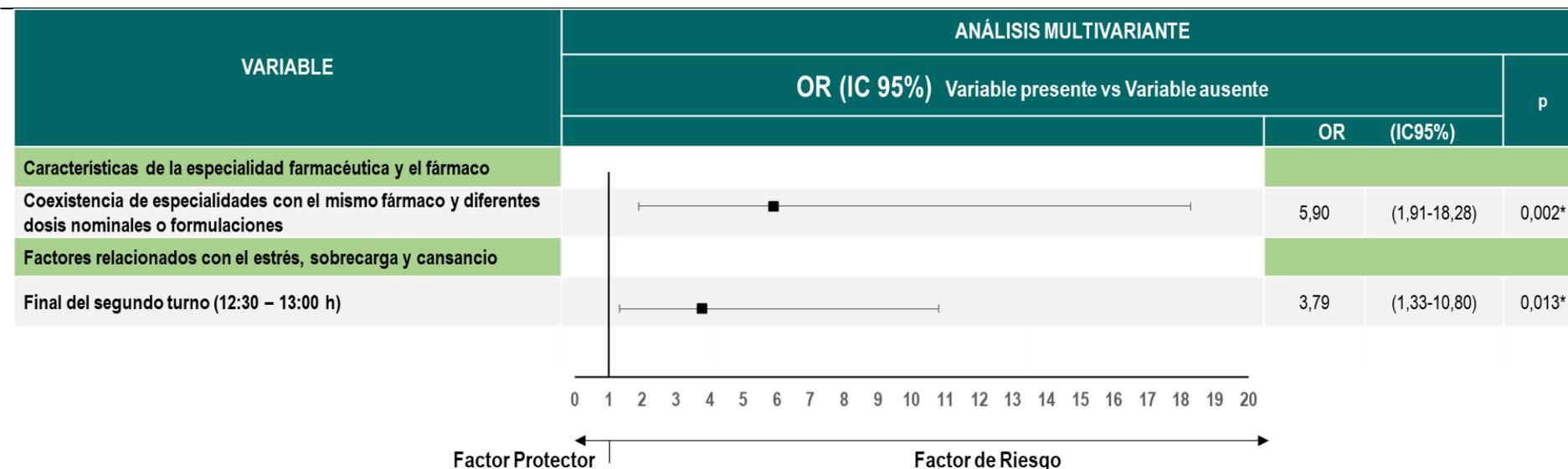


Figura 5.28. Factores de riesgo asociados a la aparición de EP cualitativos en la especialidad de fármaco seleccionada para la preparación. Análisis multivariante. p= significación estadística de la prueba de Wald *Asociación estadísticamente significativa entre la variable de estudio y el riesgo de EP (p < 0,05).

5.3.3.3. Errores cuantitativos en el volumen de vehículo preparado

Durante el período de estudio, se llevó a cabo el control gravimétrico del volumen de vehículo en 6388 preparaciones, en las que se interceptaron un total de 64 errores cuantitativos en el volumen de vehículo que afectaron a un total de 62 preparaciones.

En la tabla 8.21 del anexo III d se muestran los resultados del análisis univariante. En él se encontró una relación estadísticamente significativa con el componente SF 0,9% (respecto a la G5% y GS) y con los volúmenes nominales de 50 o 500 mL (con respecto al resto de especialidades). Otros factores de riesgo identificados fueron la extracción de volumen según protocolo, previo a la adición del fármaco, y que este volumen extraído fuera $> 20\%$ de la capacidad nominal del vehículo. En cuanto a los factores relacionados con el estrés, cansancio y carga de trabajo, se encontró un mayor riesgo de error en el 2º turno laboral, al fin de cada turno y en los días con carga laboral elevada (> 85 preparaciones/día).

Las interacciones entre variables que resultaron estadísticamente relevantes fueron que el vehículo fuera SF 0,9% de 50 y 500 mL, la extracción de volumen por protocolo en vehículos ≤ 500 mL, sobre todo en los de 50 mL; la elaboración de preparaciones en las que debía extraerse volumen de vehículo previamente a la adición de fármaco en días de elevada carga laboral, la elaboración por personal de enfermería con experiencia < 1 año durante el final del 2º turno (12:30-13:00 h) y la preparación al final del segundo turno en días de elevada carga laboral.

Finalmente, el análisis multivariante (figura 5.29) mostró que el principal factor de riesgo fue tener que extraer volumen previamente a la adición del fármaco en vehículos con un volumen ≤ 500 mL (respecto a los de mayor capacidad), con un OR comprendido entre 16,5–112,9 en función del volumen nominal, principalmente en los vehículos de 50 mL. Otros factores de riesgo significativos fueron que el vehículo fuera SF 0,9%, la elaboración por personal de enfermería con experiencia < 1 año durante el final del segundo turno, que el volumen a extraer previo a la adición del fármaco fuera superior al 20% del volumen nominal de vehículo y la elaboración de preparaciones que requieren extracción de volumen en días de alta carga laboral (> 85 preparaciones/ día), con un OR de 5,9, 3,2, 3,1 y 2,2 respectivamente.

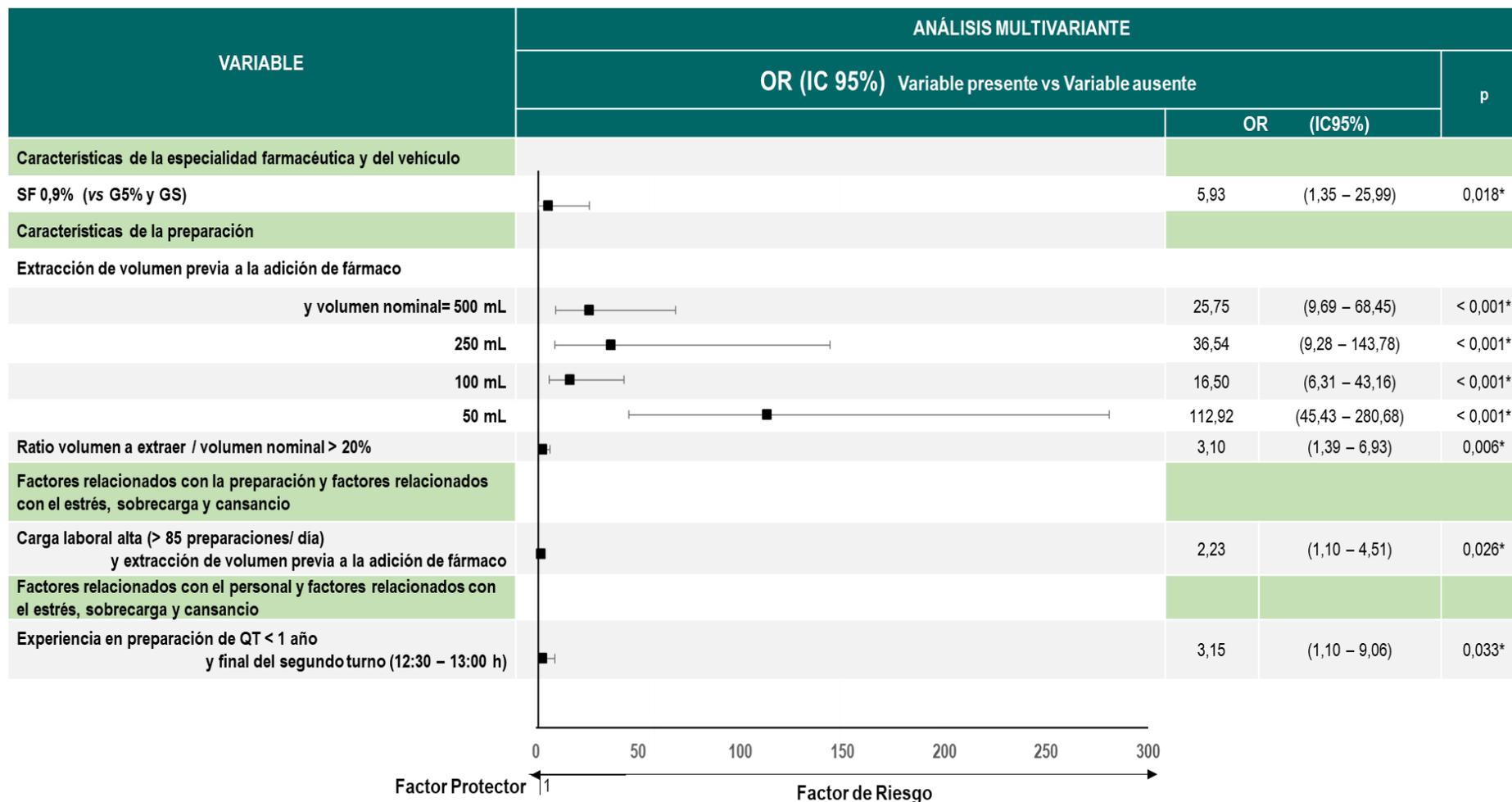


Figura 5.29. Factores de riesgo asociados a la aparición de EP cuantitativos en el volumen de vehículo. Análisis multivariante. p= significación estadística de la prueba de Wald. *Asociación estadísticamente significativa entre la variable de estudio y el riesgo de aparición de EP (p < 0,05). Abreviaturas: G5%= glucosa al 5%; GS= glucosilino; QT= quimioterapia; SF 0,9%= suero fisiológico 0,9%.

5.3.3.4. Errores cuantitativos en la dosis de fármaco

Durante el período de estudio, se llevó a cabo el control gravimétrico de la dosis de fármaco en 7463 preparaciones, en las que se interceptaron 201 errores cuantitativos que afectaron a 199 preparaciones.

En la tabla 8.22 del anexo III d se muestran los resultados del análisis univariante de diversas variables como factores de riesgo. Todas las variables exploradas resultaron estadísticamente significativas. Así, encontramos como factores de riesgo variables relacionadas con las características de la preparación, como la elaboración de taxanos (docetaxel y paclitaxel), un volumen de disolución de fármaco prescrito ≤ 10 mL, un volumen prescrito no exacto (con decimales) o que la preparación se acondicionara en jeringa. En relación al personal elaborador, se encontró como factor de riesgo una experiencia < 1 año en preparación de QT. En cuanto a patrones horarios, se detectó un incremento de riesgo durante el primer turno, así como en la última media hora de los diferentes turnos (especialmente en la última media hora de los turnos 1 y 3, de 10:00-10:30 h y de 14:30–15:00 h) y un menor riesgo en los días con carga laboral media-alta (> 60 preparaciones/día) en relación a los días con baja carga.

En cuanto a las interacciones entre variables, se identificaron como significativas que el volumen de disolución de fármaco prescrito fuera $\leq 10,0$ mL y no fuera exacto (con decimales), que la elaboración de preparaciones de taxanos y de preparaciones acondicionadas en jeringa se realizara por personal con experiencia < 1 año, así como la preparación en días de carga laboral media y alta (> 60 preparaciones/día) o en horas de especial riesgo (final de los turnos 1 y 3) por personal con experiencia < 1 año.

El análisis multivariante mostró como principal factor de riesgo un volumen de disolución de fármaco prescrito $\leq 10,00$ mL, que multiplicó el riesgo de error entre 4,5 y 14,8 veces (a menor volumen, mayor riesgo); seguido de la elaboración de preparaciones con taxanos por personal con experiencia < 1 año (OR= 2,9), la preparación en la media hora final de los turnos 1 y 3 (OR= 2,4), un volumen de disolución de fármaco prescrito con decimales (OR= 2,3) y finalmente, una experiencia en preparación de QT inferior a 1 año (OR= 1,45) (figura 5.30).

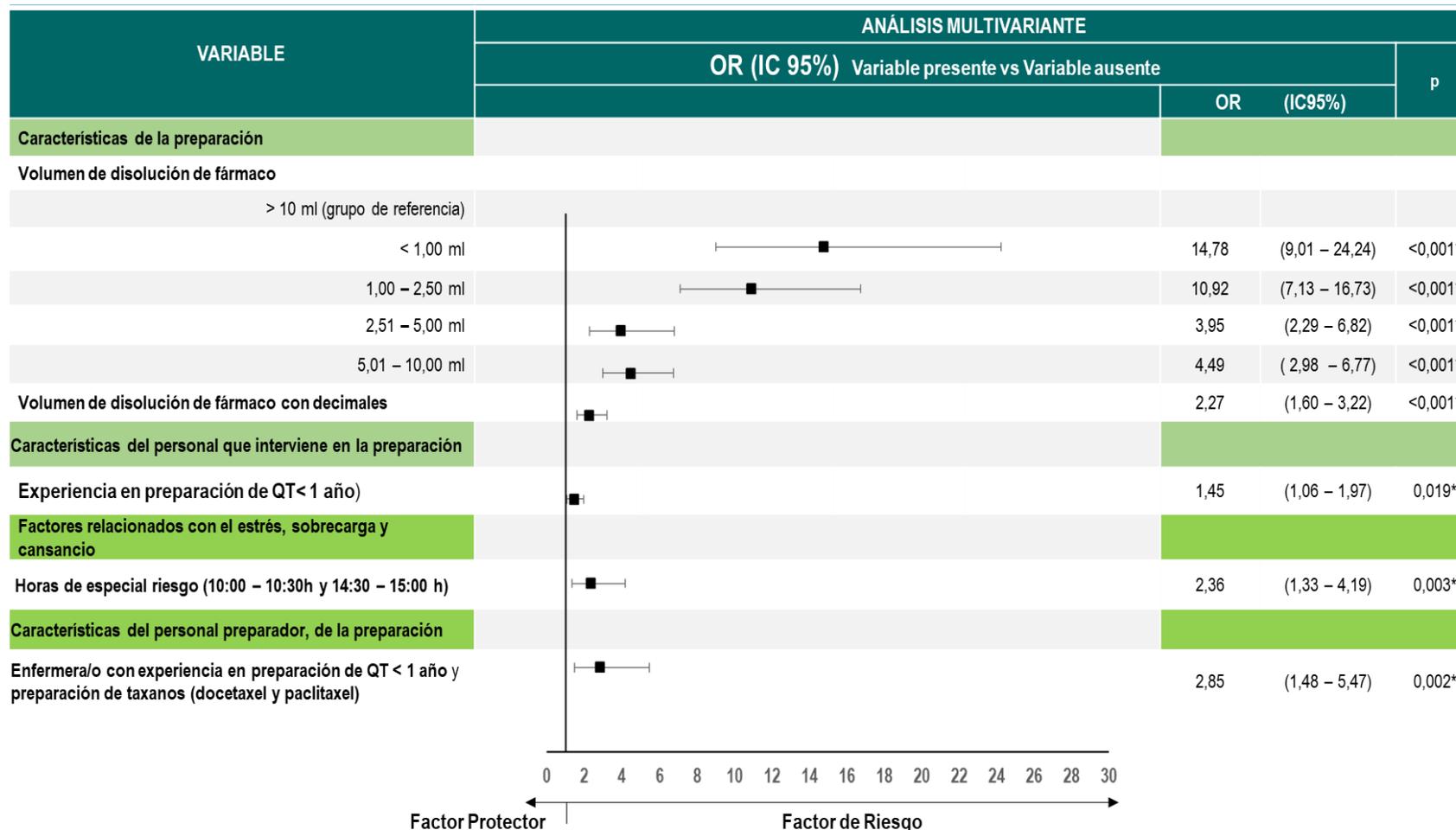


Figura 5.30. Factores de riesgo asociados a la aparición de EP **cuantitativos** en la dosis de fármaco preparada. Análisis multivariante. p= significación estadística de la prueba de Wald. *Asociación estadísticamente significativa entre la variable de estudio y el riesgo de EP (p < 0,05).

5.3.4. Cuantificación de la exposición ocupacional a antineoplásicos peligrosos

Durante el período de estudio de la Fase II, participaron en la preparación de QT parenteral y terapia de soporte 26 enfermeros/as.

El tiempo acumulado de trabajo en el interior de la CSB-II fue muy variable entre los diferentes preparadores y osciló entre 0,69-87,74 horas, en función del número de días trabajados, tal como puede observarse en la tabla 5.12.

Durante la Fase II, se computaron 606,41 h de trabajo en el interior de la CSB-II para la preparación de QT y terapia de soporte asistida por ePASE®. El 47,5% (287,79 h) de este tiempo estuvo dedicado a la preparación de fármacos peligrosos, el 13,3% (80,83 h) a la preparación de fármacos no peligrosos y el tiempo restante (39,2%, 237,79 h) correspondió al tiempo entre preparaciones para la ejecución de diversas tareas. La media de tiempo trabajado al día osciló entre un mínimo de 0,75 h y un máximo de 1,79 h.

También se observó variabilidad en el tiempo acumulado de exposición a fármacos peligrosos por trabajador, entendido como el tiempo dedicado a su preparación. En función de los días trabajados, este tiempo acumulado de exposición osciló entre 0,10–37,73 h para todo el período de estudio, con medias de exposición diarias comprendidas entre un mínimo de 0,35 h/ día y un máximo de 0,85 h/ día.

Tabla 5.12. Tiempo acumulado de exposición por preparador a fármacos peligrosos durante el período 1 de abril-21 de noviembre de 2013.

Horas acumuladas en el interior de la CSB por preparador	Nº días trabajados	Horas acumuladas de exposición					
		Fármacos peligrosos		Fármacos no peligrosos		Trabajo en el interior de la CSB-II	
		Total	Media diaria (IC95%)	Total	Media diaria (IC95%)	Total	Media diaria (IC95%)
1	55	37,73	0,69 (0,59 – 0,79)	9,41	0,17 (0,13 – 0,21)	87,74	1,60 (1,39 – 1,80)
2	40	27,24	0,68 (0,57 – 0,79)	6,91	0,17 (0,12 – 0,22)	63,11	1,58 (1,34 – 1,82)
3	45	25,71	0,57 (0,48 – 0,67)	8,38	0,19 (0,13 – 0,24)	63,00	1,40 (1,14 – 1,66)
4	32	19,56	0,61 (0,52 – 0,70)	6,42	0,20 (0,14 – 0,26)	49,24	1,54 (1,34 – 1,74)
5	33	19,23	0,85 (0,48 – 0,69)	5,59	0,17 (0,12 – 0,22)	42,52	1,29 (1,11 – 1,47)
6	32	19,42	0,61 (0,47 – 0,65)	4,82	0,15 (0,11 – 0,20)	41,73	1,30 (1,05 – 1,56)
7	19	14,41	0,76 (0,60 – 0,91)	4,70	0,25 (0,16 – 0,34)	33,99	1,79 (1,47 – 2,11)
8	25	12,75	0,51 (0,40 – 0,62)	3,68	0,15 (0,09 – 0,20)	32,58	1,30 (1,04 – 1,57)
9	23	7,98	0,35 (0,25 – 0,44)	1,51	0,07 (0,04 – 0,09)	31,52	1,37 (1,04 – 1,69)
10	19	13,41	0,71 (0,52 – 0,89)	3,98	0,21 (0,12 – 0,30)	31,33	1,65 (1,34 – 1,96)
11	21	11,06	0,53 (0,41 – 0,64)	3,32	0,16 (0,10 – 0,22)	31,01	1,48 (1,20 – 1,76)
12	15	10,83	0,72 (0,51 – 0,93)	3,03	0,20 (0,13 – 0,28)	25,32	1,69 (1,22 – 2,16)
13	18	10,70	0,59 (0,40 – 0,79)	2,99	0,17 (0,08 – 0,25)	23,78	1,32 (0,97 – 1,67)
14	16	6,58	0,41 (0,29 – 0,53)	2,14	0,13 (0,08 – 0,19)	20,29	1,27 (0,97 – 1,57)
15	14	9,82	0,70 (0,32 – 1,08)	1,92	0,14 (0,02 – 0,26)	17,13	1,22 (0,59 – 1,86)
16	13	5,18	0,40 (0,26 – 0,53)	1,77	0,14 (0,06 – 0,21)	17,07	1,31 (0,96 – 0,66)
17	14	7,81	0,56 (0,33 – 0,78)	2,24	0,16 (0,07 – 0,25)	16,36	1,17 (0,70 – 1,64)
18	12	7,21	0,60 (0,39 – 0,81)	1,54	0,13 (0,04 – 0,22)	15,29	1,27 (0,89 – 1,66)
19	9	6,09	0,67 (0,41 – 0,95)	1,91	0,21 (0,12 – 0,30)	14,73	1,64 (1,36 – 1,91)
20	7	5,16	0,74 (0,34 – 1,13)	1,41	0,20 (0,06 – 0,34)	11,44	1,63 (1,09 – 2,18)
21	5	3,64	0,73 (0,32 – 1,14)	1,43	0,29 (0,08 – 0,49)	8,71	1,74 (0,89 – 2,60)
22	4	2,60	0,52 (0,20 – 0,84)	0,29	0,11 (-0,02 – 0,25)	6,70	1,34 (0,63 – 2,04)
23	2	0,93	0,47 (-0,08 – 1,01)	0,57	0,28 (-1,17 – 1,74)	3,69	1,85 (-0,33 – 4,02)
24	4	1,69	0,42 (0,05 – 0,79)	0,56	0,14 (-0,19 -0,46)	3,00	0,75 (0,00 – 1,71)
25	1	0,95	-	0,27	-	2,18	-
26	1	0,10	-	0,04	-	0,69	-

■ Tiempo de exposición a fármacos peligrosos (obtenido a partir de los tiempos de preparación registrados en ePASE®) ■ Tiempo de exposición a fármacos no peligrosos (obtenido a partir de los tiempos de preparación registrados en ePASE®) ■ Tiempo en el interior de la CSB entre preparaciones, obtenido del tiempo total de trabajo en el interior de la CSB-II menos el tiempo de exposición a fármacos peligrosos y no peligrosos.

5.4. FASE III. CUANTIFICACIÓN DEL VALOR AÑADIDO APORTADO POR LA TECNOLOGÍA A LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

5.4.1. Valoración de la efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar de la preparación de quimioterapia

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el estudio experimental, que se inició el 22 de noviembre de 2013 y finalizó el 30 de abril de 2014, al alcanzar el tamaño muestral preestablecido.

5.4.1.1. Reclutamiento y aleatorización de la muestra de estudio

Durante el período de estudio se elaboraron un total de 4297 tratamientos (EFT) en la UOF, de los cuales 3000 (69,8%) fueron reclutados para el estudio experimental.

El principal motivo de no reclutamiento (50% de las preparaciones no incluidas) fue la elaboración del EFT en una cámara no dotada del Sistema ePASE[®], debido a que en días de alta carga asistencial fue necesario habilitar, en determinados momentos, una segunda CSB-II (CSB-II 2 o de refuerzo) para la preparación de antineoplásicos, y de la sala blanca para la preparación de la terapia de soporte parenteral.

Por otra parte, desde el inicio del estudio hubo una serie de días y franjas horarias en las que no se pudieron aleatorizar los EFT debido a la ausencia del investigador principal, por lo que las preparaciones elaboradas con ePASE[®] en estos períodos fueron excluidas del estudio (29% de las preparaciones no incluidas). Estos días y franjas horarias fueron el 26-29 de noviembre y el 13 de diciembre (1^{er} turno) de 2013; y el 22 de enero, 23 de enero (1^{er} turno), 11 de marzo (2^o turno), 1 de abril (2^o y 3^{er} turno), 09 de abril y 25 de abril de 2014 (2^o turno).

Los 3000 EFT reclutados fueron aleatorizados al grupo control o experimental en proporción 1:1. Como resultado de la randomización, 1489 EFT (49,6%) se asignaron al grupo control y 1511 (50,4%) al grupo experimental.

Los EFT aleatorizados estaban compuestos por 5926 preparaciones parenterales, de las cuales se incluyeron finalmente 5863, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos (2900 en el grupo control y 2963 en el grupo experimental). Diez de las preparaciones pertenecientes al grupo experimental se consideraron “perdidas” y por tanto no fueron incluidas en el análisis final, debido a la pérdida del registro electrónico de su control de calidad tecnológico. Por tanto, la muestra de preparaciones analizadas la conformaron 5853 preparaciones (2900 (49,6%) en el grupo control y 2953 (50,4%) preparaciones en el grupo experimental).

En la figura 5.31 se muestra el diagrama de flujo del progreso del estudio a través de las distintas fases de reclutamiento, asignación aleatoria y análisis, hasta obtener la muestra de preparaciones que conforman la muestra analizada. En el diagrama se especifican los motivos de exclusión de los EFT previamente al proceso de aleatorización, así como los motivos de exclusión de las 63 preparaciones de los EFT aleatorizados que no se incluyeron en el estudio.

5.4.1.2. Descripción de la muestra de preparaciones incluidas

5.4.1.2.1. Características basales de la muestra

En la tabla 8.23 del anexo III e se resumen las características basales de la muestra de preparaciones incluidas, en cuanto al fármaco, al acondicionamiento para su administración (bolsa de vehículo y tipo de vehículo, bolsa EVA, infusor o jeringa), y a los profesionales implicados en el proceso de acondicionamiento (técnico auxiliar de farmacia), de elaboración (enfermero/a) y de validación técnica (farmacéutico).

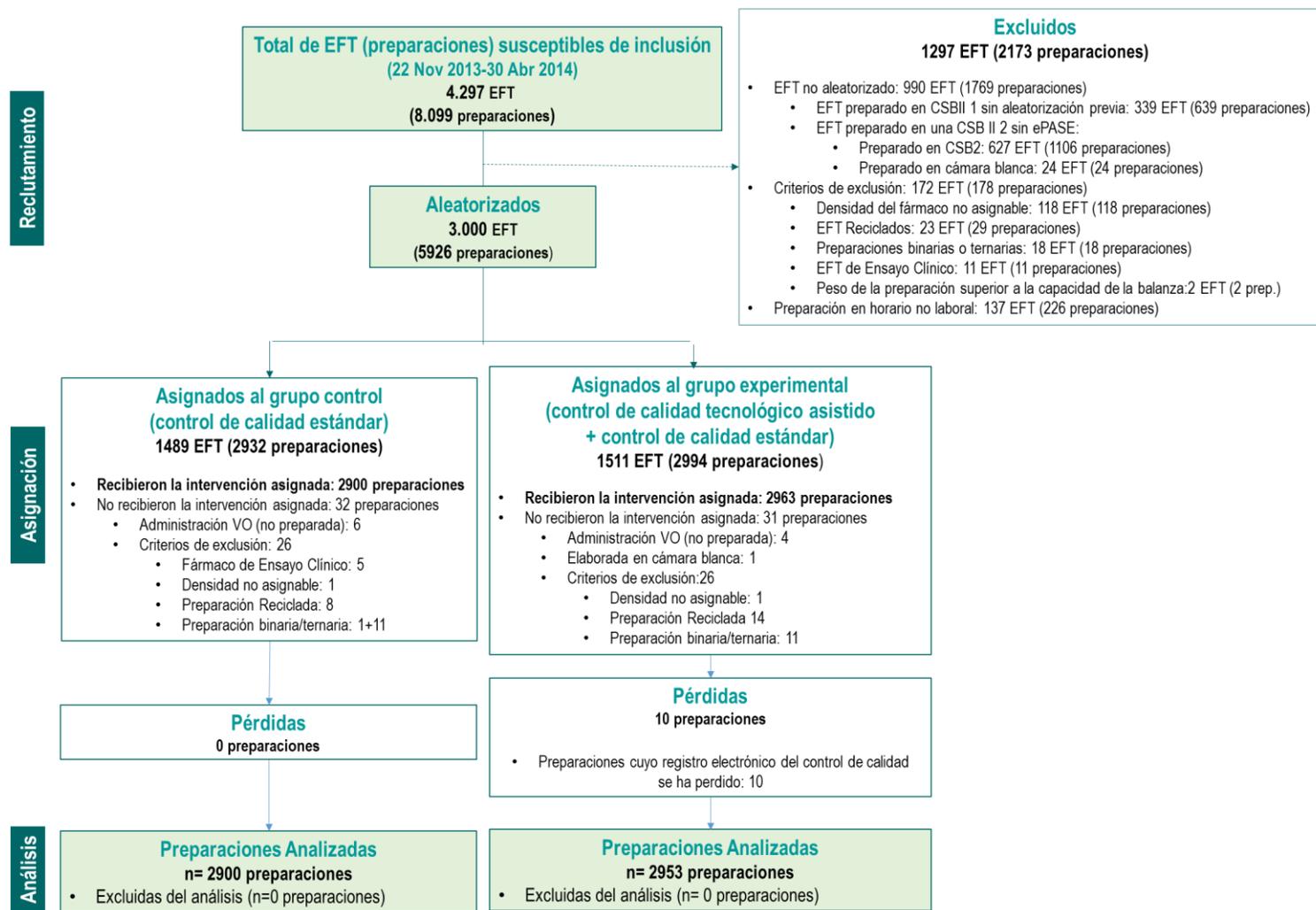


Figura 5.31. Diagrama de flujo del estudio (esquema CONSORT). Abreviaturas: CSBII 1= Cabina de Seguridad Biológica clase II equipada con el Sistema ePASE®, CSBII 2= Cabina de Seguridad Biológica clase II de refuerzo, no equipada con el Sistema ePASE®, EFT= Esquema Farmacoterapéutico.

Los fármacos preparados en mayor proporción fueron el 5-FU (21,9%) y el levofolinato cálcico (13,1%). Las preparaciones se acondicionaron principalmente en bolsa de vehículo (77,7%), con una distribución similar entre G 5% (49,1%) y SF 0,9% (49,9%). El volumen de G 5% más utilizado fue el de 100 mL (49,6%) y el de SF 0,9% de 250 mL (40,1%). Las preparaciones en jeringa, infusor elastomérico y bolsa EVA supusieron el 11,6%, el 7,4% y el 3,3% del total de preparaciones respectivamente.

Las características basales fueron, en general, similares en ambos grupos de estudio, no obstante, se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En el grupo control se identificó un mayor porcentaje de preparaciones de azacitidina (7,7% vs 6,1%) y cisplatino (2,1% y 1,2%) y un mayor porcentaje de preparaciones en G 5% de 50 mL (2,0% vs 0,6% del total de elaboradas en G 5%).

En cuanto al personal implicado en el proceso de preparación, la mayoría de las/os 19 enfermeras/os elaboraron un número similar de preparaciones para cada grupo de estudio excepto en 3 casos, en los que se detectó un desequilibrio de preparaciones a favor de uno de los dos grupos de estudio.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el nº de preparaciones acondicionadas por el personal técnico auxiliar de farmacia (habitual vs de refuerzo) ni el nº de preparaciones validadas por cada farmacéutico.

En algunos casos, la información relativa al personal técnico auxiliar de farmacia que acondicionó la preparación y al farmacéutico que la validó no quedó registrada, al olvidar, el profesional responsable, firmar en la hoja de preparación (3,5% y 3,1% del total de preparaciones respectivamente). En el grupo experimental se identificó un mayor porcentaje de datos perdidos respecto al farmacéutico responsable de la validación (3,8% vs 2,5%).

5.4.1.2.2. Cobertura del control de calidad tecnológico en el grupo experimental

El 94,9% de las preparaciones incluidas en el grupo experimental (2802) fueron sometidas al control de calidad tecnológico cualitativo y cuantitativo establecido según tipología de preparación (fármaco acondicionado para su administración en bolsa de vehículo, bolsa EVA, jeringa o infusor). En el 5,1% restante (151 preparaciones) no se pudo llevar a cabo el control tecnológico completo, debido a incidencias tecnológicas durante la preparación. En la tabla 5.13 se resume la cobertura del control de calidad tecnológico recibido en el grupo experimental.

5.4.1.2.3. Efectividad en la capacidad de interceptación de errores de preparación

Durante el período de estudio, se interceptaron un total de 160 EP, 116 (72,5%) en el grupo experimental y 44 (27,5%) en el grupo control, lo que resultó en una prevalencia global de EP en cada grupo de estudio de 39,28 (32,85-46,91) EP x 1000 preparaciones vs 15,17 (11,32-20,31) EP x 1000 preparaciones, respectivamente. La diferencia entre grupos resultó estadísticamente significativa.

En la tabla 5.14 se resumen los resultados obtenidos de efectividad comparada respecto a la capacidad de interceptación de EP de los controles de calidad establecidos en cada grupo de estudio.

Tabla 5.13. Cobertura del control de calidad tecnológico en las preparaciones del grupo experimental (preparación asistida por ePASE®).

Clasificación de las preparaciones según sistema de administración	SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN			FÁRMACO			PREPARACIÓN
	Control de Calidad Tecnológico			Control de Calidad Tecnológico			Control de calidad completo
	Verificación Data-Matrix	Control gravimétrico	Ambos	Verificación Data-Matrix	Control gravimétrico	Ambos	
Bolsa de vehículo (n=2300)	2255 (97,8%)	2279 (99,1%)	2248 (97,6%)	2244 (97,6%)	2274 (98,9%)	2243 (97,5%)	2214 (96,3%)
Bolsa EVA (n=97)	No CC	No CQ	-	96 (99,0%)	94 (96,9%)	94 (96,9%)	94 (96,9%)
Infusor (n=223)	178 (79,5%)	No CQ	178 (79,5%)	219 (98,2%)	218 (97,8%)	217 (97,3%)	172 (77,1%)
Jeringa (n=333)	No CC	No CQ	-	326 (97,9%)	329 (96,8%)	322 (96,7%)	322 (96,7%)
Total de preparaciones (n=2953)	2433 (82,4%)	2279 (77,2%)	2424 (82,1%)	2695 (91,3%)	2915 (96,7%)	2686 (91,0%)	2802 (94,9%)

Tabla 5.14. Resultados de efectividad comparada (preparación asistida frente a la manual).

Tipo de EP ^a interceptado	Grupo Control (GC)			Grupo Experimental (GE)			Efectividad comparada (Grupo Experimental vs Grupo Control)			
	EP ^a (n)	Prep (n)	Riesgo (EP x 1000 preparaciones)	EP ^a (n)	Prep (n)	Riesgo (EP x 1000 preparaciones)	RR ^b (IC 95%)	AAR ^c (IC 95%) (EP x 1000 preparaciones)	NND ^d (IC 95%) (nº de preparaciones)	p ^f
EP cualitativo	26	2900 ¹	8,97 (6,13 – 13,11)	46	2953 ¹	15,58 (11,70 – 20,71)	1,74 (1,08 – 2,80)	6,61 (0,94 – 12,48)	151 (80 – 1064)	0,030
Vehículo	15	2900 ¹ 2246 ²	5,17 (3,14 – 8,52) 6,68 (4,05 – 10,99)	31	2953 ¹ 2300 ²	10,50 (7,41 – 14,86) 13,48 (6,51 – 19,07)	2,03 (1,10 – 3,75) 2,02 (1,09 – 3,73)	5,33 (0,77 – 10,14) 6,80 (0,94 – 12,98)	188 (99 – 1298) 147 (77 – 1063)	0,031 0,032
Fármaco	11	2900 ¹	3,79 (2,12 – 6,78)	15	2953 ¹	5,08 (3,08 – 8,36)	1,34 (0,62 – 2,91)	1,29 (-2,31 – 4,97)	NNDB : 777 (201 – ∞) NNDH : 777 (433 – ∞)	0,587
EP cuantitativo	18	2900 ¹	6,21 (3,93 – 9,79)	70	2953 ¹	23,70 (18,81 – 29,84)	3,82 (2,28 – 6,40)	17,50 (11,43 – 24,04)	57 (42 – 88)	< 0,001
Vehículo	0	2900 ¹ 2246 ²	0,00 (0,00 – 1,32) 0,00 (0,00 – 1,71)	7	2953 ¹ 2300 ²	2,37 (1,15 – 4,89) 3,04 (1,47 – 6,27)	-	2,37 (0,57 – 4,89) 3,04 (0,72 – 6,27)	422 (205 – 1755) 329 (159 – 1379)	0,025
Fármaco	18	2900 ¹	6,21 (3,93 – 9,79)	63	2953 ¹	21,33 (16,71 – 27,20)	3,44 (2,04 – 5,79)	15,13 (9,28 – 21,42)	66 (47 – 108)	< 0,001
GLOBAL	44	2900 ¹	15,17 (11,32 – 20,31)	116	2953 ¹	39,28 (32,85 – 46,91)	2,60 (1,84 – 3,65)	24,11 (15,88 – 32,65)	42 (31 – 63)	< 0,001

¹ Número total de preparaciones elaboradas en cada grupo de estudio (acondicionadas en jeringa, bolsa EVA, bolsa de vehículo o infusor). ² Número de preparaciones acondicionadas únicamente en bolsa de vehículo, elaboradas en cada grupo de estudio. ^aEP: Errores de Preparación; ^bRR: Riesgo Relativo; ^cAAR: Aumento Absoluto del Riesgo, entendido como Incremento Absoluto de la Tasa de EP interceptados en el GE frente al GC; ^dNND: Número Necesario de preparaciones a controlar para interceptar un error adicional. Cuando el IC95% del NND incluye el 0, se emplean dos medidas: el NNDB o Número Necesario de preparaciones a controlar para interceptar un EP adicional en el GE y NNDH o Número de preparaciones a controlar para interceptar un EP adicional en el GC. IC95%: Intervalo de confianza del 95% de la media. p^f: significación estadística de la prueba χ^2 Mantel-Haenszel corregida (nivel de significación estadística= p < 0,05).

5.4.1.2.4. Consumo de recursos (*impacto económico*)

La preparación de QT parenteral asistida por ePASE[®] supuso un consumo adicional de recursos sanitarios directos respecto a la preparación no asistida.

En la tabla 5.15 se muestran los recursos consumidos en la preparación asistida por ePASE[®] y en la no asistida de forma desglosada, para los horizontes temporales de 5 meses (96 días laborales) y del tiempo estimado de vida útil de la tecnología (15 años, 3750 días laborales) y en el supuesto de que el control de calidad tecnológico sea aplicado de forma completa (control cualitativo y cuantitativo tanto de vehículo como de fármaco). En la tabla 8.25 del anexo IIIf se muestran los recursos consumidos en la preparación asistida en diferentes escenarios de aplicación parcial del control tecnológico (sólo cualitativo o cuantitativo, global (para vehículo y fármaco) o para uno sólo de los componentes).

El coste fijo asociado a la adquisición e implantación de la tecnología en el grupo experimental representó un desembolso inicial de 23850,00 €.

En cuanto a costes variables, la preparación de QT parenteral asistida con ePASE[®] supuso un consumo adicional de 1832,28 € para un horizonte temporal de 5 meses y entre 49527,05-71573,24 € adicionales para un horizonte temporal de 15 años (en función de la tasa anual de descuento aplicada en el cálculo, de 0-5%).

Entre los costes variables del grupo experimental se encuentran los asociados al control de calidad cualitativo, como el tiempo de reetiquetado con DM de las bolsas de vehículo y viales. Durante los 96 días que duró el estudio principal de efectividad comparada, se reetiquetaron 2314 bolsas de vehículo y 3010 viales, siendo los tiempos medios asociados de 26,56 (IC95% 17,37-35,76) segundos/bolsa y 22,07 (IC95% 10,08-29,07) segundos/vial, lo que representó 35,52 h de trabajo de técnico auxiliar de farmacia, equivalentes a 386,46 €. Extrapolados los resultados a un horizonte temporal de 15 años, el reetiquetado con código DM de los medicamentos supuso 1387,50 h de trabajo de técnico con un impacto de 10446,15-15096,09 €. Los costes asociados al reetiquetado con DM supusieron el 8,69% de los costes variables imputados a la preparación asistida con ePASE[®].

Tabla 5.15. Recursos consumidos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral asistida y no asistida para un horizonte temporal de 5 meses y 15 años.

PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR ePASE® (CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO)							
Coste unitario por proceso ^a (€)	5 meses (96 días laborales)			15 años (3750 días laborales)			
	Unidades consumidas	Coste (€)	Unidades consumidas	Coste (€)			
				TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%	
COSTES FIJOS (a)			610,57 (b)		23850,51	23850,51	23850,51
Adquisición de software y hardware							
Módulo ePASE	11002,32 €/u	0,0256 unidades	281,66 (b)	1 unidad	11002,32	11002,32	11002,32
Submódulo de trazabilidad	3667,44 €/u	0,0256 unidades	93,89 (b)	1 unidad	3667,44	3667,44	3667,44
Ordenador	0,00 €/u	0,0256 unidades	0,00 (b)	1 unidad	0,00	0,00	0,00
Pantalla táctil 17"	385,08 €/u	0,0256 unidades	9,86 (b)	1 unidad	385,08	385,08	385,08
Lector DM	512,22 €/u	0,0256 unidades	13,11 (b)	1 unidad	512,22	512,22	512,22
Impresora DM	1044,00 €/u	0,0256 unidades	26,73 (b)	1 unidad	1044,00	1044,00	1044,00
Balanza de precisión	6079,77 €/u	0,0256 unidades	155,64 (b)	1 unidad	6079,77	6079,77	6079,77
Implantación ePASE® Asesor externo	880,36 €/u	0,0256 unidades	22,54 (b)	1 unidad	880,36	880,36	880,36
Pesas externas certificadas	279,32 €/pack	0,0256 unidades	7,15 (b)	1 unidad	279,32	279,32	279,32
COSTES VARIABLES			4446,91		173707,26	138247,06	120201,46
Reetiquetado con DM							
Rollo etiquetas DM (1000 etiquetas/rollo)	0,0016 €/etiqueta	5324 etiquetas	8,31	207969 etiquetas	324,62	258,35	224,63
Tinta (impresora)	5,05 €/ribbon	0,16 ribbon	0,81	6 ribbon	31,48	25,05	21,78
Tiempo de técnico	10,88 €/h (c)	35,52 h	386,46	1387,50 h	15096,09	12014,41	10446,15
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	211,36 h	3282,42	8256,25 h	128219,56	102045,12	88725,01
Consumo de energía eléctrica							
Ordenador (e)	0,13 €/kWh (g)	67,2 kWh (0,2 kW x 336 h)	8,74	2625 kWh (0,2 kW x 13125 h)	333,98	265,81	231,11
Lector DM (e)	0,13 €/kWh (g)	0,67 kWh (0,002 kW x 336h)	0,10	26,25 kWh (0,002 kW x 13125 h)	3,91	3,11	2,70
Balanza de precisión (e)	0,13 €/kWh (g)	63,80 kWh (0,19 kW x 336 h)	8,30	2493,75 kWh (0,19 kW x 13125 h)	317,19	252,44	219,49
Impresora DM (f)	0,13 €/kWh (g)	0,71 kWh (0,04 kW x 17,8 h)	0,09	27,75 kWh (0,04 kW x 693,7 h)	3,52	2,80	2,43
Contrato de mantenimiento ePASE®	1718,20 €/año	0,38 años	659,79	15 años	25773,00	20511,76	17834,33
Contrato de mantenimiento balanza	151,25 €/año	0,38 años	58,08	15 años	2268,75	1805,61	1569,92
Tiempo de farmacéutico	21,67 €/h (h)	1,56 h	33,81	60,94 h	1320,70	1051,10	913,90
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			5057,48		197557,77	162097,57	144051,97
PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NO ASISTIDA (CONTROL DE CALIDAD ESTÁNDAR)							
COSTES VARIABLES			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41
Tiempo de elaboración enfermería (h)	15,53 €/h (d)	168,36 h	2614,63	6576,56 h	102134,02	81284,62	70674,41
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41

a. Costes de implantación en el año 2011(PVP + IVA 18%) ajustados al año 2013 por una subida del IPC del 3,6%; b. Costes de adquisición corregidos por un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología. c. Retribución salarial para el personal técnico, establecida por la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para el año 2013/2014. d. Retribución salarial para enfermería, establecida por la AVS en el año 2013/2014. e. Consumo de energía eléctrica asociado a media jornada laboral (3,5 h/día). f. Consumo de energía eléctrica asociado al tiempo de reetiquetado de DM (0,19 h/día). g. Valor medio del coste de la energía eléctrica para el período de noviembre 2013 a abril 2014 publicados en el BOE. h. Retribución salarial para un facultativo/especialista con complemento específico A, establecida per la AVS para el año 2013/2014.

La preparación con ePASE[®] supuso además un incremento en la mediana del tiempo de preparación de 0,78 minutos/ preparación respecto a la preparación no asistida (3,78 (P₂₅-P₇₅ 2,68-5,33) vs 3,00 (P₂₅-P₇₅ 1,97-4,47) minutos/preparación). Este incremento en el tiempo de preparación representó, para un horizonte temporal de 5 meses, 43 h adicionales de trabajo de enfermería en el grupo experimental con un impacto económico de 667,79 € y, para un horizonte de 15 años, 1680 h adicionales de trabajo con un impacto de 18050,6-26085,54 € (en función de la tasa anual de descuento aplicada en el cálculo, del 0-5%).

En la figura 5.32 se comparan el tiempo dedicado a cada uno de los subprocesos de la preparación de QT parenteral en el interior de la CSB-II para ambos grupos de estudio. La realización del control de calidad tecnológico en el grupo experimental implicó una mediana de tiempo de 0,48 (P₂₅-P₇₅ 0,38-0,63) minutos/preparación, equivalentes a 29 (P₂₅-P₇₅ 23-38) segundos/preparación, lo que supuso el 16-27 % del tiempo de elaboración y el 10-18% del tiempo de preparación total por mezcla.

En la figura 5.33 se muestra la distribución de tiempos dedicados al control de calidad tecnológico en la preparación de QT asistida, en el que puede observarse que la realización del control gravimétrico implicó el doble de tiempo que el control cualitativo de las presentaciones utilizadas.

Por otra parte, la media de tiempo dedicado a la realización de las pruebas periódicas de mantenimiento de la balanza (pruebas de sensibilidad, repetibilidad y excentricidad) fue de 18,82 minutos/sesión. Dada su periodicidad mensual, al cabo de 5 meses este tiempo implicó un total de 1,56 h de farmacéutico, con un impacto presupuestario de 33,81 €, y al cabo de 15 años, un total de 60,94 h y un impacto presupuestario de 913,90 – 1320,70 € (en función de la tasa de descuento anual aplicada del 0-5%).

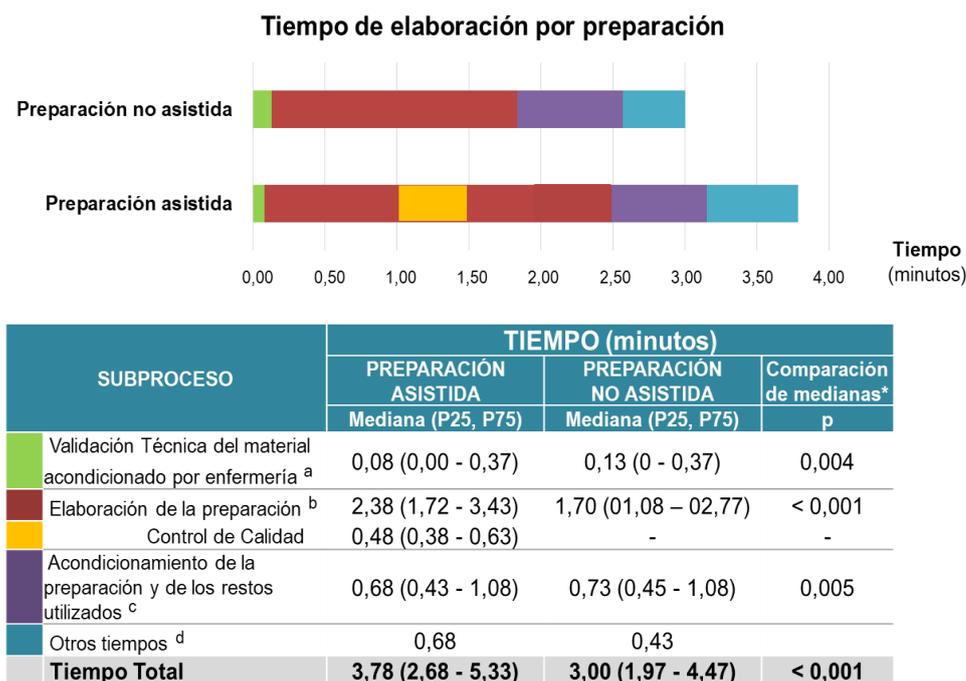


Figura 5.32. Comparativa del tiempo de elaboración por preparación parenteral en función de la tipología de proceso (no asistido vs asistido).

^a Incluye el tiempo de validación del material acondicionado por parte del/a enfermero/a previo al inicio de la elaboración. ^b Incluye el tiempo entre la selección del vehículo o sistema de administración de la preparación y el final de la adición de la solución de fármaco a la bolsa de vehículo o sistema de administración (en la preparación no asistida) o del control gravimétrico del fármaco en la preparación asistida. En el tiempo de elaboración se ha contabilizado el tiempo de reconstitución de los viales liofilizados. ^c Incluye el tiempo de acondicionamiento de la preparación finalizada para su dispensación, la preparación de una bolsa con los restos de viales utilizados para su posterior verificación por el farmacéutico, la firma de la hoja de la preparación y la colocación de la preparación, bolsa de restos y hoja en la batea. ^d Incluye tiempos dedicados a la resolución de incidencias durante la preparación (tecnológicas relacionadas con el *hardware* del Sistema ePASE®, falta de viales e interrupciones).

*Prueba de comparación de medianas. Nivel de significación estadística $p < 0,05$.

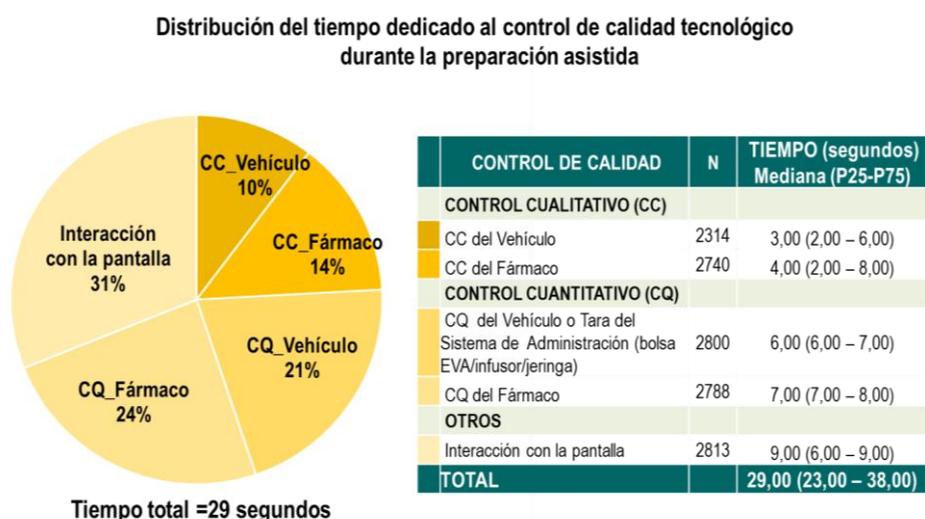


Figura 5.33. Distribución del tiempo dedicado al control de calidad tecnológico.

En la tabla 5.16 se muestra la diferencia de costes directos (fijos + variables) de la preparación de QT parenteral asistida tecnológicamente frente a la no asistida en diferentes escenarios.

Para un horizonte temporal de 5 meses, la preparación de QT parenteral con ePASE[®] supuso 811,06 € adicionales por cada 1000 preparaciones elaboradas si se realizaba el control de calidad tecnológico completo (cuali y cuantitativo tanto de vehículo como de fármaco). Cuando el control de calidad se aplicó de forma parcial la diferencia de costes se situó entre los 557,32-695,35 € por cada 1000 preparaciones. Para un horizonte temporal de 15 años, la preparación de QT con ePASE[®] supuso 624,92-811,06 € adicionales por cada 1000 preparaciones elaboradas (en función de la tasa anual de descuento aplicada del 0-5%) al realizar el control de calidad tecnológico completo. Cuando el control de calidad se aplicó de forma parcial la diferencia de costes se situó entre los 551,31-695,35 €/ 1000 preparaciones, sin aplicar en el cálculo una tasa de descuento anual; entre los 469,72-595,72 €/ 1000 preparaciones al aplicar una tasa de descuento anual del 3% y entre los 428,20-545,02 €/ 1000 preparaciones al aplicar una tasa de descuento anual del 5%.

Finalmente, la tabla 5.17 muestra el impacto económico estimado de los EP interceptados (costes sanitarios directos) durante los 5 meses de duración del estudio principal de efectividad comparada.

La detección temprana de EP cualitativos, gracias al control tecnológico, permitió ahorrar 2759,10 € en el grupo experimental al evitar la reelaboración de la preparación.

Por otro lado, la interceptación de EP no sólo implicó ahorro, sino también ciertos costes asociados al tiempo de resolución de los mismos (tiempo de enfermería) esto es, a cambiar los viales y vehículos si fueron incorrectos (en caso de errores cualitativos) o bien a añadir volumen adicional de fármaco (en los errores cuantitativos por infradosificación) e incluso a reelaborar la mezcla (en los errores cuantitativos por sobredosisificación) y en todos los casos, costes asociados a la validación del error. Como muestra la tabla 5.17, la suma de estos costes tuvo un impacto menor, ascendiendo a 869,89 € en el grupo experimental y de 572,12 € en el grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 5.16. Diferencia de costes de la preparación de quimioterapia parenteral asistida frente a la manual para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años.

Tipo de error	Preparación asistida (ePASE®) Grupo Experimental (GE)			Preparación no asistida Grupo Control (GC)			Diferencia de costes GE vs GC (€/1000 prep)
	€	N	€/1000 prep	€	N	€/1000 prep	
HORIZONTE TEMPORAL= 5 MESES (96 DÍAS LABORALES)							
EP cualitativos	4556,54	2953	1543,02	2614,63	2900	901,60	641,49
Vehículo	3635,98	2300	1580,86	2024,96	2246	901,60	679,27
Fármaco	4290,44	2953	1452,91	2614,63	2900	901,60	551,31
EP cuantitativos	4366,26	2953	1478,58	2614,63	2900	901,60	577,11
Vehículo	3672,97	2300	1596,94	2024,96	2246	901,60	695,35
Fármaco	4366,23	2953	1478,57	2614,63	2900	901,60	577,10
GLOBAL	5057,27	2953	1712,59	2614,63	2900	901,60	811,06
HORIZONTE TEMPORAL= 15 AÑOS (3750 DÍAS LABORALES)							
TASA DE DESCUENTO= 0%							
EP cualitativos	177997,38	115352	1543,09	102134,02	113.281	901,60	641,49
Vehículo	142030,62	89844	1580,86	79099,87	87734	901,60	679,27
Fármaco	167595,46	115352	1452,91	102134,02	113281	901,60	551,31
EP cuantitativos	170571,54	115352	1478,71	102134,02	113281	901,60	577,11
Vehículo	143475,28	89844	1596,94	79099,87	87734	901,60	695,35
Fármaco	170570,36	115352	1478,70	102134,02	113281	901,60	577,10
GLOBAL	197557,77	115352	1712,66	102134,02	113281	901,60	811,06
TASA DE DESCUENTO= 3%							
EP cualitativos	145232,07	115352	1259,04	81284,62	113.281	717,55	541,49
Vehículo	116607,48	89844	1297,89	62952,61	87734	717,55	580,34
Fármaco	136953,58	115352	1187,27	81284,62	113281	717,55	469,72
EP cuantitativos	139553,91	115352	1209,81	81284,62	113281	717,55	492,27
Vehículo	117989,02	89844	1313,27	62952,61	87734	717,55	595,72
Fármaco	139552,97	115352	1209,81	81284,62	113281	717,55	492,26
GLOBAL	162097,57	115.352	1405,25	81284,62	113281	717,55	687,70
TASA DE DESCUENTO= 5%							
EP cualitativos	128557,89	115.352	1114,49	70674,41	113281	623,88	490,60
Vehículo	103669,71	89844	1153,89	54735,31	87734	623,88	530,00
Fármaco	121360,00	115352	1052,09	70674,41	113281	623,88	428,20
EP cuantitativos	123769,11	115352	1072,97	70674,41	113281	623,88	449,09
Vehículo	105019,12	89844	1168,91	54735,31	87734	623,88	545,02
Fármaco	123768,30	115352	1072,97	70674,41	113281	623,88	449,08
GLOBAL	144051,97	115352	1248,81	70674,41	113281	623,88	624,92

Tabla 5.17. Impacto económico ligado a la prevención y resolución de errores de preparación en los grupos de estudio.

	Preparación asistida (Grupo experimental) (€)	Preparación no asistida (Grupo control) (€)	Diferencia de Costes (€) (Coste Grupo experimental - coste Grupo control)
COSTES VARIABLES	-1889,21	527,12	-2416,33
Coste de reelaboración evitado ^a	-2759,10	0,00	-2759,10*
EC ^c Vehículo	-1518,77	0,00	-1518,77*
EC ^c Fármaco	-1240,33	0,00	-1240,33*
Coste de resolución de errores detectados	869,89	527,12	342,77*
EC Vehículo	4,48	87,67	-83,19
Resolución ^b	4,48	4,15	
Reelaboración ^a	0,00	83,52	
EC Fármaco	3,69	313,73	-310,04
Resolución ^b	3,69	2,82	
Reelaboración ^a	0,00	310,91	
EQ Vehículo	2,73	0,00	2,73
Resolución ^b	2,73	0,00	
EQ Fármaco	858,9	125,72	733,18
Resolución ^b (infradosificaciones)	18,67	10,35	8,32*
Reelaboración ^a (sobredosificaciones)	840,23	115,37	742,86*

^a Costes de reelaboración calculados a partir del coste de medicamentos y vehículos (referidos a PVL+IVA (4%) más deducciones del 7,5% estipulada por el Real Decreto-ley 8/2010 y coste de tiempo de preparación por enfermería en base a las retribuciones salariales de la Agencia Valenciana de Salud en 2013/2014. ^b Costes asociados al tiempo de enfermería dedicados a la resolución de errores de preparación que no requieren la reelaboración de la preparación; calculados en base a las retribuciones salariales de la Agencia Valenciana de Salud en 2013/2014. *Diferencia estadísticamente significativa. Test de U de Mann-Whitney, nivel de significación $p < 0,05$.

Abreviaturas: EC= error de preparación cualitativo (especialidad farmacéutica incorrecta); EQ: error de preparación cuantitativo (dosificación incorrecta).

El resultado neto de los costes de reelaboración evitados y los costes debidos a la resolución de los EP interceptados fue de 2416,33 € ahorrados en el grupo de preparación de QT parenteral asistida por ePASE[®] frente a la preparación no asistida.

5.4.1.2.5. Eficiencia comparada (coste-efectividad)

En la tabla 5.18 se resumen los resultados de coste-efectividad incremental para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. El CEI global obtenido de la preparación de QT parenteral asistida por ePASE[®] frente a la no asistida fue de 33,64 €/ EP para el análisis de 5 meses y de 25,92–33,64 €/ EP para el análisis de 15 años (en función de la tasa de descuento anual aplicada del 0-5%). Es decir, la interceptación de un EP adicional en el grupo experimental gracias a la tecnología implantada supuso un coste adicional de 25,92-33,64 €.

Al analizar la eficiencia por subgrupos, el control gravimétrico global (vehículo + fármaco) resultó más eficiente que la verificación de las especialidades farmacéuticas mediante lectura del código DM global (vehículo + fármaco) con unos CEI a 15 años de 25,66–36,98 €/EP y de 74,22–97,05 €/EP respectivamente.

El escenario de mayor eficiencia se encontró en el análisis gravimétrico global (vehículo + fármaco) y el escenario de menor eficiencia en la verificación mediante lectura DM de las especialidades farmacéuticas de antineoplásico/ fármaco de soporte utilizadas (CEI a los 15 años = 331,94-427,37 €/EP).

Tabla 5.18. Coste efectividad incremental de la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE[®] frente a la no asistida estimada para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años.

Tipo de error	Diferencia de costes (€/1000 preparaciones) ^a				Incremento en la tasa de EP interceptados ^b (EP/1000 preparaciones)	Coste-Efectividad Incremental (€/EP) Preparación de QT asistida vs no asistida			
	Preparación de QT asistida vs no asistida					Preparación de QT asistida vs no asistida	Preparación de QT asistida vs no asistida		
	5 meses (96 días laborales)	15 años (3750 días laborales)			5 meses (96 días laborales)		15 años (3750 días laborales)		
		TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%			TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%
EP cualitativos	641,49	641,49	541,49	490,60	6,61 (0,94 – 12,48)	97,05	97,05	81,92	74,22
Vehículo	681,35	681,35	582,00	531,44	6,80 (0,94 – 12,98)	99,89	99,89	85,34	77,94
Fármaco	557,32	557,32	474,50	432,36	1,29 (-2,31 – 4,97)	427,37	427,37	364,13	331,94
EP cuantitativos	577,11	577,11	492,27	449,09	17,50 (11,43– 24,04)	32,98	32,98	28,13	25,66
Vehículo	695,35	695,35	595,72	545,02	3,04 (0,72 – 6,27)	228,73	228,73	195,96	179,28
Fármaco	577,11	577,11	492,27	449,09	15,13 (9,28 – 21,42)	38,14	38,14	32,54	29,68
GLOBAL	811,06	811,06	687,70	624,92	24,11 (15,88– 32,65)	33,64	33,64	28,52	25,92

^a Diferencia de costes obtenida a partir de la tabla 5.16. ^b Resultados de efectividad comparada obtenidos a partir de la tabla 5.14.

5.4.1.2.6. Análisis de sensibilidad

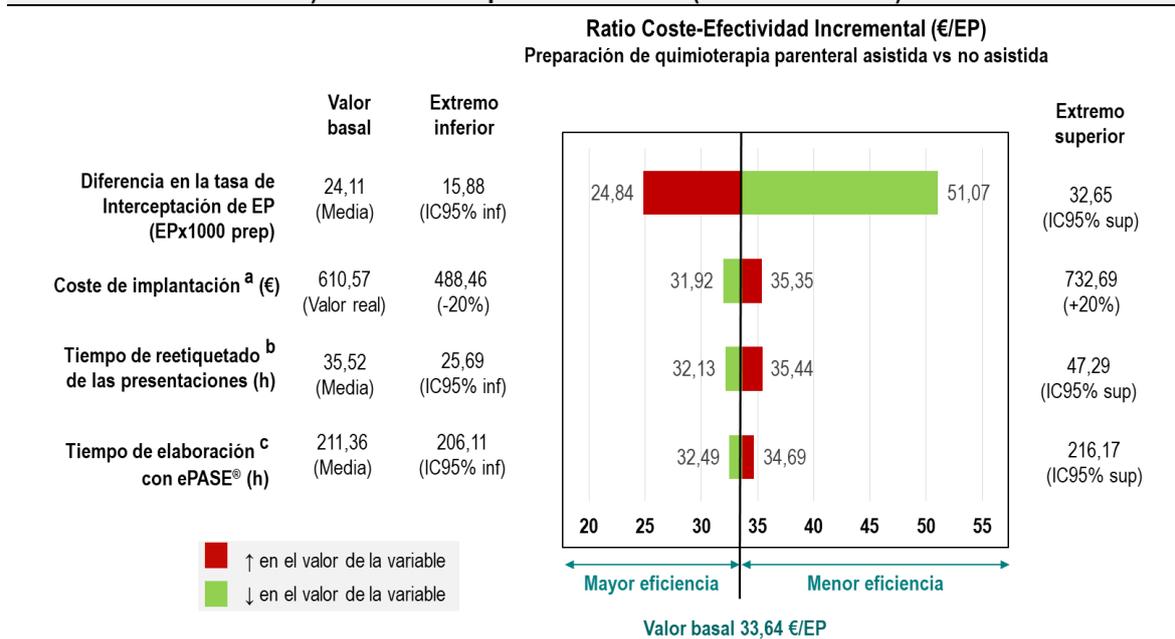
El análisis de sensibilidad mediante diagramas tornado, demostró la robustez de los resultados obtenidos del CEI global de la preparación de QT parenteral asistida frente a la no asistida, independientemente del horizonte temporal aplicado. El valor del CEI global varió entre 24,84–51,07 €/EP en el análisis de sensibilidad univariante para el horizonte de 5 meses y entre 21,06–43,31 €/EP en el análisis a 15 años aplicando una tasa anual de descuento del 3% en el cálculo de los costes (figura 5.34). En la tabla 8.30 del anexo III g se muestra el cálculo de los valores de CEI global en los diferentes supuestos.

En ambos horizontes temporales, la variable que más influyó en el valor del CEI global fue la diferencia de efectividad en la interceptación de EP entre el control de calidad tecnológico y el estándar; y las que menos influyeron fueron la variación en el tiempo de elaboración de las preparaciones con ePASE[®], y la variación en el tiempo de reetiquetado con códigos DM de las especialidades farmacéuticas utilizadas; ambas con un impacto similar (figura 5.34).

Así mismo, se calculó el CEI global en el supuesto de que no fuera necesario el reetiquetado con DM de las especialidades farmacéuticas, obteniendo un valor de 27,71 €/EP en el análisis multivariante a 5 meses y de 27,71 €/EP, 23,72 €/EP y 21,70 €/EP en el análisis a 15 años, en función de la tasa de descuento anual aplicada de 0%, 3% y 5% respectivamente (tabla 8.30 del anexo III g).

Análisis de Sensibilidad del Ratio Coste-Efectividad Incremental de la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE® vs no asistida

A) Horizonte temporal de 5 meses (96 días laborales)



B) Horizonte temporal de 15 años (3750 días laborales) y tasa de descuento del 3%

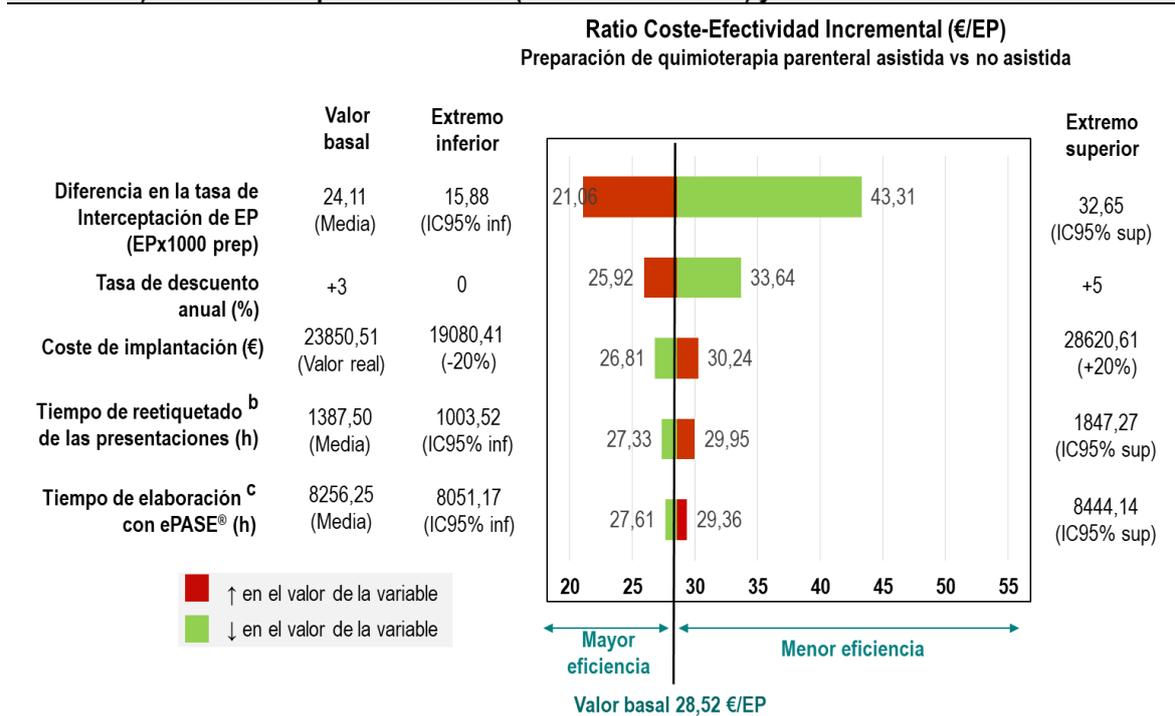


Figura 5.34. Diagrama tornado del Coste-Efectividad Incremental Global de la preparación de quimioterapia asistida frente a la no asistida a 5 meses (A) y 15 años (B).

^a El coste de implantación a 5 meses se han obtenido del coste de implantación real multiplicado por un factor de corrección de 0,0256, equivalente a la proporción que suponen los 5 meses respecto a los 15 años de vida útil estimada para la tecnología. Tiempo acumulado de reetiquetado (h) teniendo en cuenta una media de tiempo de reetiquetados de 26,56 (IC95% 17,37 – 35,76) segundos/vehículo y 22,07 (IC95% 10,08 – 29,07) segundos/vial. Tiempo acumulado de elaboración con ePASE® (h) obtenido a partir de la media del tiempo de elaboración en este grupo de 4,29 (IC95% 4,19-4,39) minutos/preparación.

5.4.2. Valoración de la calidad percibida por el profesional respecto a la preparación de quimioterapia asistida

El cuestionario de valoración en su versión definitiva (tabla 8.10 del anexo II d) fue administrado y autocumplimentado por 22 profesionales (9 farmacéutica/os y 13 enfermera/os). El grado de participación fue del 56% y del 76% respectivamente.

5.4.2.1. Características sociodemográficas de los profesionales encuestados

Como se muestra en la tabla 8.31 del anexo III h, los profesionales encuestados fueron en su mayoría mujeres, con una mediana de edad de 37 años (P₂₅-P₇₅ 27-53) contratadas en régimen laboral temporal, a jornada completa y con turno rodado (mañana, tarde y noche), en el caso del equipo de enfermería, o jornada ordinaria de mañanas con jornada de atención continuada en el caso del equipo farmacéutico.

Todas las enfermeras/os encuestadas tenían experiencia en la preparación de QT con ePASE[®] (mediana de 34,09 meses (P₂₅-P₇₅ 15,09-80,51)). Por el contrario, sólo un tercio de los farmacéuticos trabajaban en la UOF en el momento de la entrevista, con una mediana de experiencia en el área de 12,59 meses (P₂₅-P₇₅ 7,86-12,59). El resto de farmacéuticos habían trabajado con el Sistema ePASE[®] de forma intermitente durante la cobertura de guardias, o bien habían pasado por el año de formación en la UOF durante el FIR (Farmacéutico Interno Residente).

5.4.2.2. Valoración del Sistema ePASE[®] por el profesional usuario

En la figura 5.35 se muestran los resultados obtenidos en los 23 ítems del cuestionario de valoración. Como puede observarse, la satisfacción global con el Sistema ePASE[®] fue positiva en la totalidad de los casos, con un 20% de encuestados muy satisfechos y un 80% satisfechos con la tecnología.

Las dimensiones mejor valoradas fueron las relativas al impacto de la tecnología en la calidad del proceso de preparación y su usabilidad, en las que el porcentaje global de

valoraciones positivas (puntuación 4-5) alcanzó el 92 y el 85%, respectivamente. Las peor valoradas, en cambio, fueron las dimensiones de seguridad y eficiencia de la preparación de QT.

En cuanto a los diferentes ítems evaluados, el porcentaje de valoraciones positivas osciló entre el 36-100%. Así, los ítems con mejor valoración fueron la generación de la trazabilidad, el soporte a la interceptación de EP cualitativos en la selección del vehículo y el aumento en la autoconfianza del trabajador inducido por la tecnología; todos ellos valorados como positivos por el 100% de los encuestados. Por el contrario, los ítems con menor puntuación fueron el incremento en el tiempo de preparación, la capacidad para mostrar de forma comprensible al preparador cómo resolver un EP una vez interceptado, y la capacidad del Sistema para alertar al farmacéutico en tiempo real del EP interceptado, con porcentajes de valoraciones positivas del 36, 45 y 45% respectivamente.

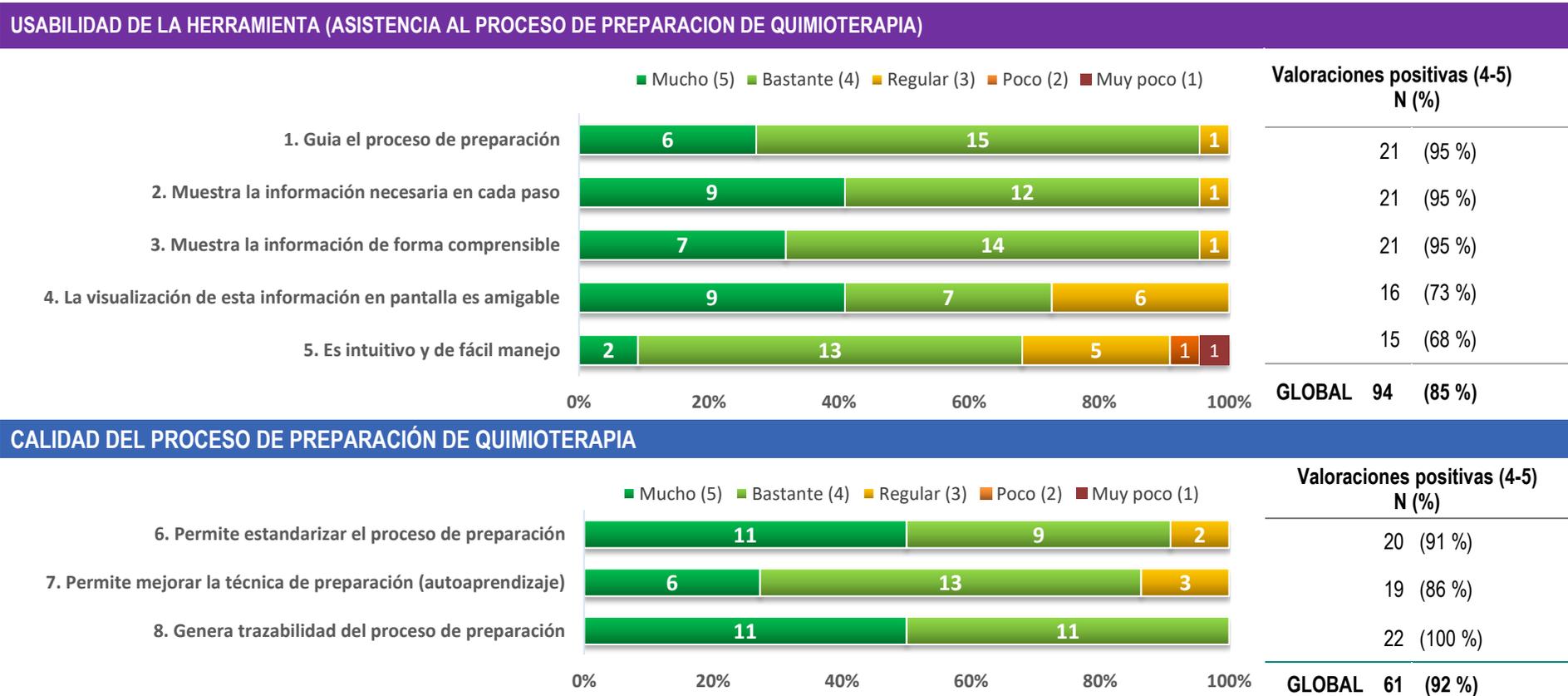


Figura 5.35. Valoración del Sistema ePASE[®] por el usuario. A (izquierda): resultados obtenidos para cada ítem (nº de usuarios que han asignado cada y porcentaje relativo de cada puntuación (1-5). B (derecha): valoraciones positivas (puntuación= 4 ó 5) obtenidas en cada ítem.

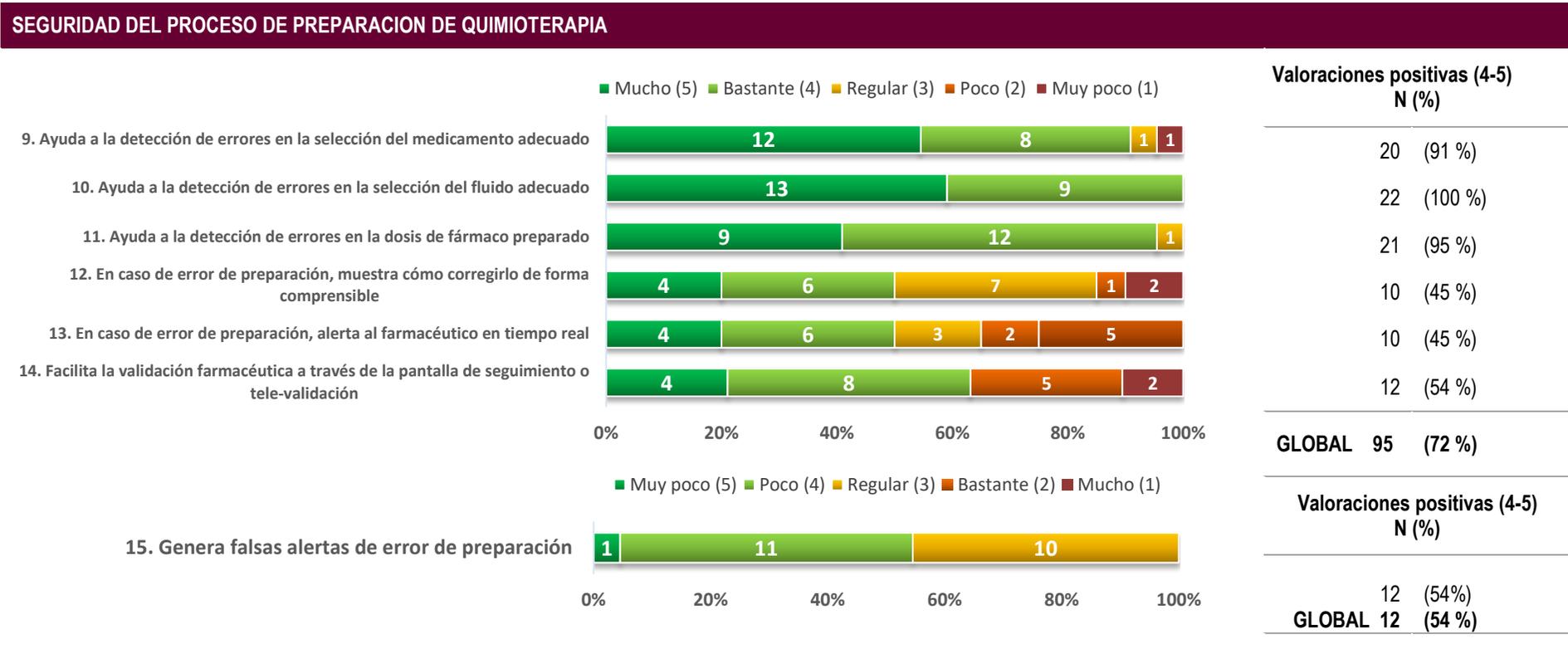


Figura 5.35 (continuación). Valoración del Sistema ePASE® por el usuario. A (izquierda): resultados obtenidos para cada ítem (nº de usuarios que han asignado cada y porcentaje relativo de cada puntuación (1-5). B (derecha): valoraciones positivas (puntuación= 4 ó 5) obtenidas en cada ítem.

EFICIENCIA DEL PROCESO DE PREPARACION DE QUIMIOTERAPIA

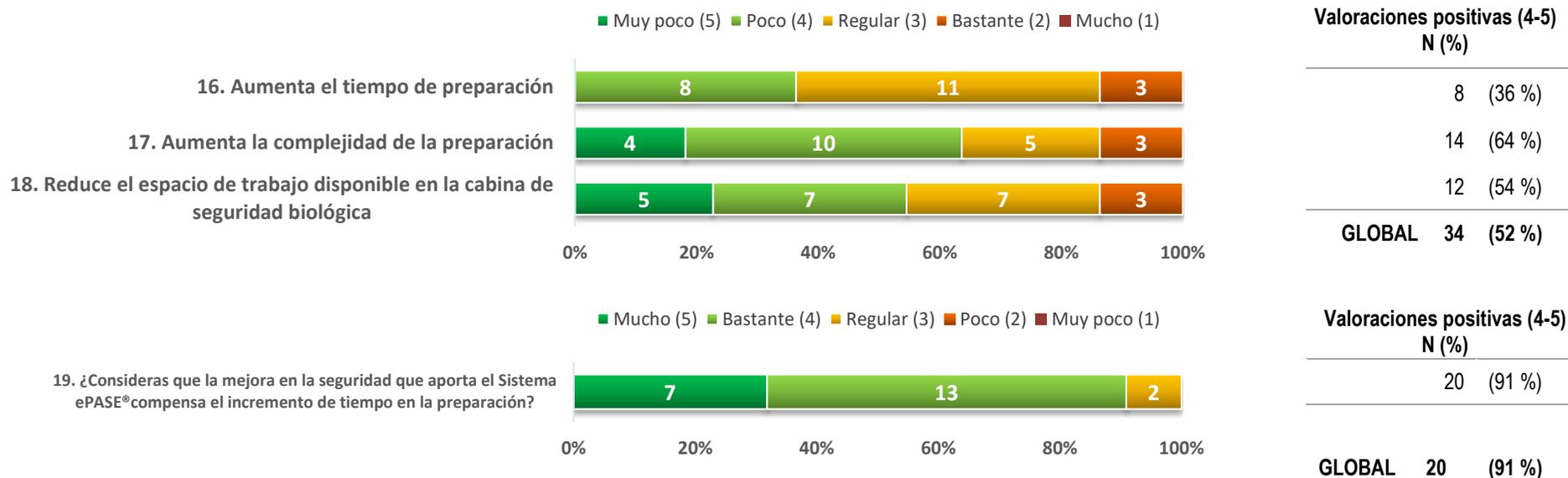
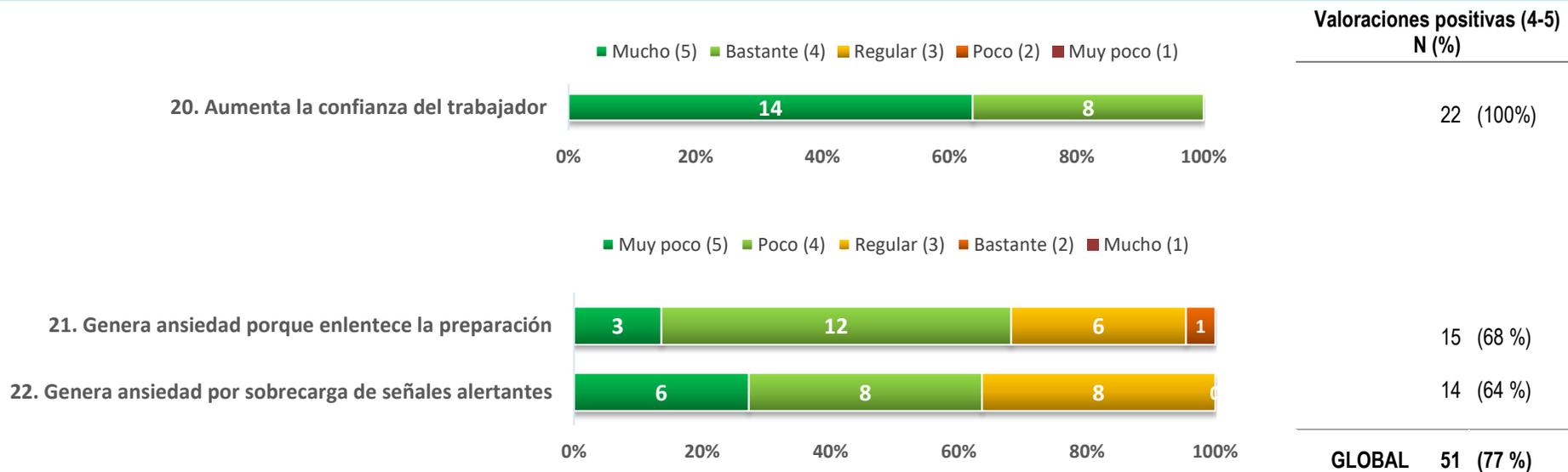


Figura 5.35 (continuación). Valoración del Sistema ePASE® por el usuario. A (izquierda): resultados obtenidos para cada ítem (nº de usuarios que han asignado cada y porcentaje relativo de cada puntuación (1-5). B (derecha): valoraciones positivas (puntuación= 4 ó 5) obtenidas en cada ítem.

ASPECTOS HUMANÍSTICOS DE LA INTERACCIÓN CON EL USUARIO



SATISFACCIÓN GLOBAL

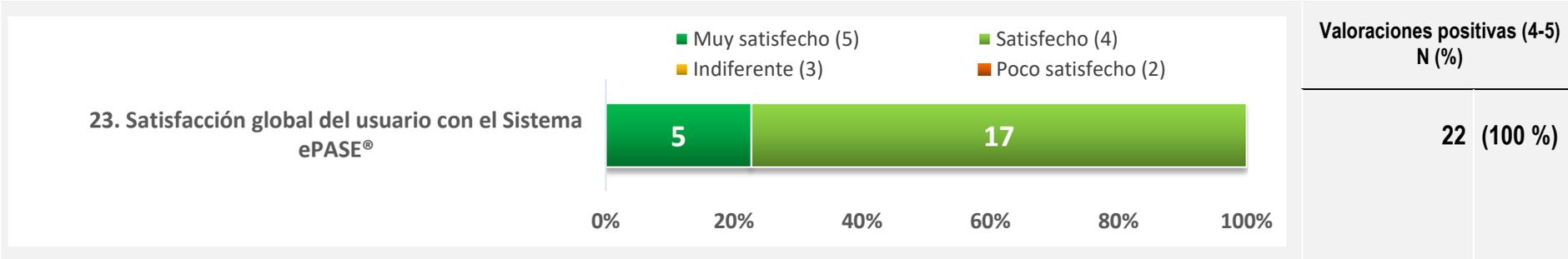


Figura 5.35 (continuación). Valoración del Sistema ePASE® por el usuario. A (izquierda): resultados obtenidos para cada ítem (nº de usuarios que han asignado cada y porcentaje relativo de cada puntuación (1-5). B (derecha): valoraciones positivas (puntuación= 4 ó 5) obtenidas en cada ítem.

COMENTARIOS Y SUGERENCIAS

Riesgos asociados a la preparación asistida

Control de calidad cualitativo (lectura de DM de viales y bolsas de vehículo)

- Dificultad en la lectura del DM de muchas especialidades farmacéuticas
- Elevado riesgo de error e incremento de carga de trabajo asociada al reetiquetado manual de las especialidades con DM para posibilitar el control cualitativo

Control de calidad cuantitativo (gravimetría o pesada)

- Elevada incidencia de alertas de sobredosificación no reales (falsos positivos del control cuantitativo por gravimetría) que generan fatiga electrónica
- Riesgo de error de pesada no real (falso positivo) cuando el procedimiento automático de ajuste interno de la balanza se realiza durante una pesada, lo que genera desconcierto en el trabajador.
- Aumento de incidencias desde la inclusión de los sistemas cerrados de transferencia para la preparación de quimioterapia

Propuestas de mejora

Control de calidad cualitativo (lectura de DM de viales y bolsas de vehículo)

- Posibilidad de ampliar el control cualitativo al proceso de reconstitución
- Optimización de la lectura del código DM (aumento de la velocidad, corrección de incidencias que impiden su lectura)

Control de calidad cuantitativo (gravimetría o pesada)

- Inclusión de una superficie de pesada con altura en la balanza (por ejemplo, un cestillo de acero inoxidable) para evitar que en la cada medida se pudiera hacer de forma diferente.
- Posibilidad de ampliar el control gravimétrico a las preparaciones reutilizadas para verificar que la cantidad de fármaco añadida es correcta
- Posibilidad de ampliar el control gravimétrico al proceso de reconstitución

Validación farmacéutica de la preparación

- Mejorar validación farmacéutica a tiempo real (validación de registros de resultados del control de calidad cuali-cuantitativo).
- Implementación de un sistema de alerta a tiempo real de las incidencias durante la preparación.

Figura 5.35 (continuación). Valoración del Sistema ePASE® por el usuario.

5.4.2.3. Impacto de las variables sociodemográficas en la valoración del Sistema ePASE® por el profesional usuario

En la tabla 5.19 se muestra el porcentaje de puntuaciones positivas (valores 4-5) otorgadas a cada ítem, en función de diferentes variables sociodemográficas del personal encuestado.

Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación otorgada a los ítems 12, 13 y 14 en función de la profesión. En este sentido, el personal farmacéutico puntuó peor que el personal de enfermería a la capacidad del Sistema ePASE® de mostrar de forma comprensible cómo corregir un EP (ítem 12), de alertar al farmacéutico en tiempo real cuando se intercepta un EP (ítem 13) y de facilitar la validación farmacéutica a partir de la pantalla de monitorización (ítem 14). Para el resto de variables exploradas no se encontró relación significativa con la proporción de puntuaciones positivas en los diferentes ítems (sexo, edad, tiempo de experiencia en la UOF y tiempo de experiencia en la preparación de QT con ePASE®).

5.4.2.4. Fiabilidad del cuestionario

A partir de las puntuaciones otorgadas a cada ítem por los profesionales encuestados, se calculó el coeficiente α de Cronbach. El valor obtenido ($\alpha=0,827$) indicó que el cuestionario de valoración tenía una buena consistencia interna global.

Tabla 5.19. Porcentaje de valoraciones positivas otorgadas a cada ítem en diferentes subgrupos de profesionales (puntuación =5 ó 4).

DIMENSIÓN ÍTEM	USABILIDAD					CALIDAD			SEGURIDAD							EFICIENCIA				A. HUMANÍSTICOS		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Sexo																						
Hombre n = 6	100%	83%	100%	83%	67%	100%	83%	67%	83%	100%	83%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	67%	100%	100%	50%	67%
Mujer n= 16	94%	100%	94%	69%	69%	88%	88%	100%	94%	100%	100%	50%	64%	69%	56%	31%	69%	50%	88%	100%	69%	69%
Profesión																						
Farmacéutico n= 9	100%	89%	89%	56%	67%	100%	78%	100%	78%	100%	89%	13%*	13%*	13%*	56%	44%	67%	67%	100%	100%	56%	56%
Enfermero n= 13	92%	100%	100%	85%	69%	85%	92%	100%	100%	100%	100%	75%*	75%*	91%*	54%	31%	62%	46%	85%	100%	69%	77%
Jornada																						
Temporal n= 18	100%	94%	100%	72%	67%	94%	83%	100%	89%	100%	94%	47%	47%	63%	61%	28%	61%	56%	94%	100%	61%	72%
Fija n= 4	75%	100%	75%	75%	75%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	67%	67%	67%	25%	75%	75%	50%	75%	100%	75%	50%
Edad (años cumplidos)																						
1 Q (18-26 a) n= 5	100%	80%	100%	60%	80%	100%	60%	100%	60%	100%	80%	20%	20%	20%	60%	20%	80%	60%	100%	100%	20%	40%
2 Q (27-37 a) n= 6	100%	100%	100%	50%	67%	100%	83%	100%	100%	100%	100%	40%	60%	80%	67%	17%	33%	50%	83%	100%	67%	83%
3 Q (38-53 a) n= 6	100%	100%	83%	83%	67%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	40%	40%	60%	50%	67%	83%	67%	100%	100%	83%	100%
4 Q (54-99 a) n= 4	75%	100%	100%	100%	75%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	75%	100%	50%	50%	50%	75%	100%	100%	75%	25%
Experiencia en UOF (meses) (variable aplicable al personal habitual de la UOF, n=16)																						
1 Q (0-13 m) n= 5	100%	80%	100%	40%	100%	100%	80%	100%	60%	100%	80%	20%	40%	40%	60%	20%	80%	40%	80%	100%	20%	60%
2 Q (14-27 m) n= 3	100%	100%	100%	67%	33%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	50%	0%	100%	33%	33%	33%	67%	100%	100%	67%	100%
3 Q (28-81 m) n= 4	75%	100%	100%	100%	75%	75%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	75%	100%	75%	50%	50%	75%	75%	100%	75%	50%
4 Q (≥82 m) n= 4	100%	100%	100%	100%	75%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	75%	100%	100%	25%	25%	75%	0%	100%	100%	100%	75%
Experiencia en preparación de QT con ePASE® (meses) (variable aplicable al personal de enfermería, n=13)																						
1 Q (0-15 m) n= 3	100%	100%	100%	67%	67%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	33%	67%	67%	67%	0%	67%	67%	67%	100%	0%	100%
2 Q (16-34 m) n= 4	100%	100%	100%	75%	50%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	33%	100%	75%	50%	50%	75%	100%	100%	100%	75%
3 Q (35-81 m) n= 4	75%	100%	100%	100%	75%	50%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	25%	25%	50%	25%	75%	100%	75%	50%
4 Q (≥82 m) n= 2	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	50%	100%	100%	50%	50%	100%	0%	100%	100%	100%	100%

*Diferencia estadísticamente significativa para el Test exacto de Fisher de comparación de proporciones (p < 0,05).

CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN

Los sistemas electrónicos de soporte a la preparación de QT parenteral presentan un impacto potencial en diferentes dimensiones de la calidad asistencial relacionadas con el proceso de preparación, el paciente y el sistema sanitario (recursos y aceptación por los profesionales). No obstante, dado su reciente desarrollo, la evidencia de su valor añadido en estas dimensiones es limitada y, hasta la fecha, no se dispone de una valoración global desde las diferentes perspectivas mencionadas.

Según nuestro conocimiento, éste es el primer trabajo que evalúa la validez de dos controles tecnológicos asociados (la verificación de medicamentos mediante lectura de DM y la gravimetría) e integrados en un sistema electrónico de soporte a la preparación, para interceptar EP en la práctica asistencial. Además, pone de relieve las distintas fuentes de falsos positivos y negativos de la tecnología, que son sus puntos débiles.

Por otro lado, este trabajo, a través de la metodología AMFE, evalúa y pondera los nuevos modos de fallo que genera el sistema de soporte electrónico al ser integrado en el proceso de preparación de QT parenteral.

Además, es el primer estudio experimental aleatorizado que compara la preparación de QT asistida por un sistema de soporte electrónico frente a la preparación no asistida, en términos de efectividad-seguridad (capacidad de interceptar EP) y eficiencia.

Por último, éste es el primer estudio que explora la percepción del usuario sobre distintos aspectos de estos sistemas, más allá de su impacto en la seguridad del paciente, como la usabilidad, efecto en la calidad y eficiencia de la preparación e impacto humanístico; mediante la realización de cuestionario de valoración a los usuarios de la tecnología (equipo farmacéutico y de enfermería).

Nuestros hallazgos sugieren que la integración de un sistema tecnológico de soporte a la preparación de QT parenteral, como es el Sistema ePASE[®], que integra un control de calidad cuali-cuantitativo, mejora la calidad asistencial ya que incrementa la seguridad del paciente, mediante el aumento de la capacidad de interceptación de EP respecto al control de calidad no tecnológico y permitiendo identificar factores de riesgo de los EP; presenta una ratio coste-efectividad incremental razonable en comparación con el proceso no asistido; y tiene una buena aceptación por los profesionales.

6.1. ASPECTOS GENERALES

6.1.1. Selección del sistema electrónico de soporte a la preparación

El Sistema ePASE® es uno de los diversos sistemas tecnológicos de soporte a la preparación de QT disponibles en el mercado, caracterizado por integrar un control de calidad tecnológico en el proceso de preparación basado en la verificación de las presentaciones mediante lectura de CB/DM y en la gravimetría.

La selección de este sistema sobre otros disponibles estuvo facilitada sin duda por el hecho de ser un módulo de Farmis-Oncofarm®, nuestro sistema de gestión integrada de procesos en Oncohematología, por lo que la integración e interoperabilidad con los sistemas de información y tecnologías preexistentes en nuestra organización estaba garantizada. Sin embargo, también se valoraron otros aspectos claves como el impacto en el flujo de trabajo, el coste económico, los requisitos de gestión del proyecto y la disponibilidad de asesoramiento durante la implantación por parte del proveedor (48).

Los controles de calidad que integra el Sistema ePASE® presentaban además una serie de ventajas y desventajas sobre otras tecnologías disponibles:

- **Control cualitativo mediante verificación del CB/DM:**

Este control tecnológico se caracteriza por su sencillez, rapidez, bajo coste. Además, permite la interceptación y corrección de EP a tiempo real evitando desechar la preparación.

Aunque el control cualitativo del Sistema ePASE® puede configurarse para la verificación de los medicamentos tanto por CB como por DM, en nuestra UOF se eligió el DM como transportador de información para poder trazar el lote y caducidad del medicamento, aspecto que no posibilita el CB tipo EAN-13 (37).

El principal inconveniente de esta tecnología es que, en el momento de realización del estudio, la mayor parte de los proveedores no integraban códigos lineales/bidimensionales tipo EAN-128/GS1-128 en el acondicionamiento primario de los medicamentos (habitualmente un código EAN-13), lo que nos obligó a reetiquetar

viales y bolsas de vehículo con DM preimpresos. *Escudero-Vilaplana y cols.* (262) reportan en un estudio publicado en el año 2017, que sólo el 37 % de los medicamentos utilizados en Oncohematología llevaban un código DM en su embalaje primario. El proceso de reetiquetado no sólo genera un impacto económico, sino que puede dar lugar a nuevos modos de fallo (reetiquetado incorrecto) afectando a la seguridad del proceso.

La falta de códigos tipo EAN-128/GS1-128, deriva de la ausencia de un marco legislativo que estandarice el sistema de trazabilidad en los medicamentos, lo que da lugar a una gran variabilidad en los sistemas de transporte de información utilizados por los fabricantes. Actualmente, se encuentra en marcha la Directiva Europea de Medicamentos Falsificados 2011/62/UE (263,264) que entró en vigor el 9 de febrero de 2019, y que obliga a que todos los medicamentos vayan identificados con un código único, en forma de DM, que contiene la información del código nacional, el lote y la fecha de caducidad. Sin embargo, la normativa indica que debe ir impreso en el acondicionamiento secundario y no en el primario, por lo que no podrá ser utilizado para el control cualitativo durante la preparación de QT ya que el acondicionamiento secundario se retira antes de que los viales entren en la CSB-II, lo que supone una pérdida de oportunidad importante (265).

Como alternativas al reetiquetado con códigos EAN-128/GS1-128 preimpresos, se encuentran los sistemas de reconocimiento por voz (tecnología Vocollect[®] del sistema de soporte LUG Traza[®]). Estos sistemas permiten la trazabilidad de lotes sin necesidad de reetiquetado, ya que el preparador confirma verbalmente el lote que le ofrece el sistema, mediante la lectura de la serie de números, y éste queda registrado electrónicamente (39,40,266).

Como inconvenientes, estos sistemas necesitan realizar un entrenamiento para cada locutor; los mecanismos de captura de voz pueden verse afectados por factores del entorno (como el ruido ambiental) o por el uso de mascarillas FP3 por parte de los preparadores, y requieren la participación activa del usuario para avanzar en la preparación (39). Además, tienen un alto coste, y la interacción con el sistema está basada en órdenes sencillas, de forma que el operador limitarse a confirmar o desestimar la propuesta de lote que se muestra en pantalla.

Finalmente, algunos sistemas de soporte, utilizan como método de control cualitativo la captura de imágenes de cada uno de los pasos del proceso de preparación para su verificación posterior, como el sistema DoseEdge[®] (47). Su principal limitación es que no permiten la interceptación del error antes de que éste ocurra, por lo que la preparación debe desecharse (26). Además, si el sistema no lleva incorporado un sistema óptico de reconocimiento de caracteres (OCR) (267) para incorporar el lote y la caducidad del vial utilizado a partir de la imagen tomada, no permite posteriormente una trazabilidad eficiente en cuanto al registro y posterior revisión de la información ante alertas o requerimientos.

- **Control cuantitativo mediante gravimetría.**

La gravimetría presenta como ventajas su simplicidad, mayor rapidez respecto a métodos como el HPLC o espectroscopia, la posibilidad de interceptación y corrección de errores a tiempo real, la optimización de los tiempos de validación farmacéutica (basada en métodos semicuantitativos) y un menor coste que otros métodos cuantitativos (43).

Como desventajas, destaca que no permite detectar contaminación cruzada ni discernir entre diferentes antineoplásicos, ya que la mayoría de las disoluciones de fármacos presentan densidades muy próximas a 1 g/ml, con la excepción de la carmustina (0,81 g/ml), el docetaxel (0,95 g/mL), la fotemustina (0,88 g/ml), el paclitaxel (0,93 g/ml) y el tenipósido (0,94 g/ml) (40).

Otros inconvenientes radican en la dificultad para la obtención de los datos de densidad de las soluciones (casi nunca presentes en las Ficha Técnica de los medicamentos) (268,269), el enlentecimiento del proceso de preparación y la reducción del espacio en el área de trabajo (49,268). Además, la estabilidad de la balanza de precisión puede verse afectada por el flujo laminar en el interior de la CSB-II (270).

Como alternativa al control gravimétrico, algunos sistemas de soporte utilizan la verificación volumétrica a través de la inspección visual o revisión retrospectiva de imágenes digitales (o **televalidación**). No obstante, el método volumétrico presenta varias desventajas como son la variabilidad, el retraso en la preparación si el técnico

debe esperar a la verificación del farmacéutico previamente a la adición del fármaco o la interceptación del error una vez ya ocurrido (en caso de validación retrospectiva) por lo que la preparación debe desecharse (26).

Por otro lado, los sistemas cuali-cuantitativos como el **HPLC** o la espectroscopia, presentan la ventaja sobre la gravimetría de poder interceptar contaminación cruzada y discernir entre diferentes antineoplásicos. No obstante, estas alternativas presentan diversos inconvenientes que limitan su aplicación rutinaria en un ámbito con una elevada carga asistencial como la UOF. Entre ellos destacan la necesidad de desarrollar el método para cada fármaco, una mayor complejidad (la precisión de las medidas está sometida a numerosas fuentes de variabilidad, como la homogeneidad de la muestra, por lo que se requiere una adecuada formación del personal), un mayor tiempo de realización y un coste más elevado (187,271). Por ello, estas técnicas no han sido incorporadas en los sistemas tecnológicos de soporte a la preparación de QT y son contempladas como alternativas para verificar la calidad del proceso de forma puntual o aleatorizada (como *gold standard*).

- **Preparación manual asistida por un sistema tecnológico de soporte vs preparación robotizada**

La **preparación robotizada** presenta una serie de ventajas en comparación con la preparación manual asistida por la tecnología, como son la reducción de la exposición ocupacional a fármacos peligrosos (no sólo durante la preparación sino también durante los procedimientos de desinfección y limpieza, que el robot realiza automáticamente), la prevención de contaminación cruzada (mediante la utilización de una jeringa diferente para cada preparación) y potencialmente pueden alcanzar una elevada velocidad de producción (48,177,195).

Como inconvenientes destacan su elevado coste de adquisición, por lo que sólo los hospitales con una elevada tasa de producción asumen la inversión. Además, se requiere adaptar el espacio físico disponible al robot e invertir tiempo en su configuración y puesta a punto, siendo necesaria la parametrización previa de las características físico-químicas y otros aspectos de los fármacos (dosis, volumen, concentración, densidad, peso, formato de la etiqueta para reconocimiento fotográfico, medidas de anchura y

altura para posicionamiento del vial en las distintas áreas del robot y exactitud del manejo por parte del brazo robótico). Así mismo, los errores en la base de datos pueden afectar a gran cantidad de preparaciones (196).

Así mismo, presentan restricciones en el tamaño y volumen de las jeringas, viales y bolsas de vehículo a utilizar (pueden existir tamaños incompatibles con las especificaciones del fabricante). Para incorporar medicamentos o tamaños de jeringa diferentes a las especificadas por el fabricante es necesario configurarlos en el sistema antes de incluirlos en la preparación robotizada. Además, en el caso de preparaciones fallidas éstas son desechadas o corregidas de forma manual en CSB-II, incurriendo en costes adicionales (195–197). En este sentido, se requiere la presencia de personal experto para monitorizar de forma continua la actividad del robot y optimizar su capacidad de producción (195,197).

Los inconvenientes mencionados muestran que el sistema robotizado no es autosuficiente en una UOF, y por lo tanto, siempre debe ser complementado con una preparación manual, la cual debe ser acompañada de un sistema tecnológico de soporte para garantizar la calidad total en el proceso de preparación.

6.1.2. Implantación de la preparación de quimioterapia asistida por la tecnología

La clave del éxito de la implantación de nuevas tecnologías se basa en establecer la necesidad de un cambio en el proceso, seleccionar el sistema adecuado a las necesidades, planificar la implantación (estrategia, infraestructura y formación al personal) y establecer un sistema de gestión de la calidad para la evaluación y mejora continua del proceso (211).

Así, una vez seleccionado el sistema de soporte adecuado a nuestras necesidades, se llevó a cabo la adquisición de la tecnología y la puesta en marcha planificada de la preparación de QT asistida en nuestra UOF.

La implantación se llevó a cabo de forma progresiva, durante 15 meses, para favorecer la adaptación del personal al nuevo flujo de trabajo. Aunque la velocidad de implantación depende de las características de la UOF, otros autores han descrito procesos más rápidos que los nuestros, como *Reece y cols.* (26) a través de 4 fases de 1 mes de duración, con incremento progresivo del número de fármacos incluidos de 4 a 6, 10 y 25 respectivamente. En nuestro caso el proceso de implantación se alargó en el tiempo por varias causas:

- **Puesta a punto del control cualitativo**

La ausencia de DM en el acondicionamiento primario requirió el reetiquetado de los medicamentos mediante códigos preimpresos para poder ejecutar el control cualitativo. Para ello, fue necesario crear previamente una biblioteca de lotes disponibles para cada medicamento en Farmis-Oncofarm®.

- **Puesta a punto del control gravimétrico**

Previamente al inicio del control gravimétrico, fue necesario introducir en Farmis-Oncofarm® parámetros básicos, como el LT superior e inferior del error gravimétrico permitido, la densidad de la solución y los datos de volumen y concentración de las especialidades farmacéuticas utilizadas. Para la obtención del valor de densidad, fue necesario realizar la consulta previa a todos los proveedores con el consiguiente coste en tiempo. Aunque la determinación de la densidad también puede realizarse en el propio SF mediante la adquisición de un

densitómetro (268,269), en el momento de la implantación no disponíamos de la tecnología adecuada.

Además, se validó la técnica gravimétrica para el control cuantitativo, gracias al estudio realizado por *Sendra y cols.* (148), que determinó su equivalencia con el HPLC (*gold standard*) para el control cuantitativo de las preparaciones de docetaxel, paclitaxel y oxaliplatino.

Así mismo, para asegurar la precisión y exactitud de las medidas gravimétricas, fue necesaria la calibración inicial de la balanza de precisión y su mantenimiento mediante la realización de pruebas de mantenimiento (sensibilidad, repetibilidad y excentricidad), con una periodicidad mensual. Para ello se adquirió un juego de pesas patrón. Además, la ubicación de la balanza en el interior de la CSB-II planteó el reto de estabilizar la pesada sobre una superficie vibratoria debido al flujo laminar vertical. La optimización de la pesada se consiguió mediante la configuración de la balanza en la opción de “entorno de trabajo inestable/ muy inestable”, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante (270).

- **Incidencias tecnológicas.** Como se ha comentado en el apartado 5.1.2, la verificación mediante lectura de DM se suspendió temporalmente, desde el 11 de febrero al 23 de octubre de 2012, debido a la avería de la impresora de etiquetas, lo que enlenteció de forma importante la implantación del control cualitativo.

Una vez iniciada la implantación, la cobertura global de la preparación asistida fue variable a lo largo del estudio, con valores comprendidos entre el 10,0-61,6% del total de preparaciones elaboradas en CSB-II, tal y como muestra la figura 5.3, y una media global del 41,0% en todo el período. Aunque el incremento fue progresivo desde la implantación, se observó un techo en la cobertura que impidió llegar a valores cercanos al 100,0%. Este techo está relacionado con la existencia de dos CSB-II en nuestra UOF, una principal, dotada del Sistema ePASE® y otra de refuerzo sin sistema tecnológico de soporte, de forma que en días de alta presión asistencial (durante el segundo turno de trabajo), la utilización de la CSB-II de refuerzo implicó una disminución de la cobertura de la preparación asistida.

Tal y como se observa en la tabla 5.1, la cobertura de la preparación asistida para los anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, rituximab) y fármacos de soporte (levofolinato) fue relativamente baja, con valores comprendidos entre el 23,7%-2,80 %, debido a que en días de elevada carga asistencial se prepararon en sala blanca sin soporte tecnológico. De la misma forma, las preparaciones de bortezomib y azacitidina, habitualmente acondicionadas en jeringa para su administración subcutánea, y las preparaciones de antineoplásicos que requieren reconstitución (gemcitabina, citarabina, mitomicina) tuvieron coberturas también bajas, ya que, por su mayor complejidad, solían ser los fármacos preparados preferentemente en la CSB-II de refuerzo para reducir la carga asistencial.

Finalmente, al analizar el grado de implantación de cada control tecnológico, destaca la adopción más lenta del control cualitativo con respecto al cuantitativo, tal y como muestran las figuras 5.4 y 5.5.

La cobertura de la verificación de las especialidades farmacéuticas mediante lectura del código DM fue inferior a la cobertura del control gravimétrico (47,5% vs 97,1%, de forma global), sobre todo en las fases de implantación, I y II del estudio. Esto fue debido, por una parte, a la interrupción del control cualitativo desde el 11 de febrero al 23 de octubre de 2012 y, por otra parte, a que el control cualitativo requiere reetiquetado previo con DM de viales y bolsas de vehículo, resulta más difícil de ejecutar (es preciso conocer la técnica para leer adecuadamente el DM), genera mayor número de incidencias y puede resultar tedioso cuando el número de viales a verificar es elevado (por ejemplo, en las preparaciones de cetuximab). Así mismo, el reetiquetado de los viales y vehículos implicó la reorganización de las tareas asignadas al personal técnico auxiliar de farmacia de la UOF, afectando a la logística de toda la unidad.

6.2. VALIDACIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA EN EL ÁMBITO ASISTENCIAL

6.2.1. Validez del control tecnológico del Sistema ePASE® para la interceptación de Errores de Preparación

La introducción de un control de calidad tecnológico durante el proceso de preparación de QT parenteral es una de las estrategias recomendadas para la prevención de EM, como se ha comentado previamente (8,29,32,36). Tanto la verificación de los medicamentos mediante lectura de CB/DM, como el control gravimétrico de los componentes de la preparación han demostrado su capacidad para interceptar EP. No obstante, estos controles tecnológicos, al ser integrados en la práctica asistencial gracias al soporte de sistemas de información, están sometidos a diversos factores que pueden comprometer la fiabilidad de los resultados ofrecidos y afectar a su capacidad para interceptar EP. Por este motivo, la validación de las nuevas tecnologías en el ámbito asistencial en el que son implantadas constituye una práctica de seguridad indispensable para asegurar que la calidad del proceso no resulta comprometida.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que la tecnología cumple con el objetivo principal para el cual fue diseñada e implantada: la interceptación del mayor número posible de preparaciones erróneas. El control de calidad tecnológico identificó correctamente las preparaciones como correctas o erróneas en el 98,1% de los casos, observándose la mayor exactitud diagnóstica en el control cualitativo de los vehículos, y la menor, en el control gravimétrico de la cantidad de fármaco preparada. No obstante un elevado porcentaje de las alertas generadas por el sistema no fueron EP reales, especialmente en el control cualitativo de los viales. En resumen, el control tecnológico presentó una buena validez global para la interceptación de EP, con una **alta Sensibilidad** (100,0%) y **Especificidad** (96,3%), pero no tan buena validez clínica, en concreto un **bajo Valor Predictivo Positivo** (33,9%).

Tal y como se muestra en la tabla 5.4, la **Sensibilidad** observada en el control tecnológico fue del 100%, lo que implica que la tecnología fue capaz de detectar una preparación errónea en el 100% de los casos independientemente del tipo de EP. No obstante, este resultado conlleva la ausencia de FN, lo que no siempre es cierto, ya que pueden existir EP que pasen desapercibidos por el control tecnológico en determinadas circunstancias, aunque estas situaciones no se dieron en la cohorte de estudio o no fueron detectables tampoco por la validación farmacéutica técnica no tecnológica. Esta ausencia de FN es, además, la causa de que las curvas ROC de los controles de calidad, mostradas en las figuras 5.6 y 5.7, dibujen un ángulo en vez de una curva, ya que la sensibilidad alcanza siempre el valor 1.

Entre los FN de nuestro control cualitativo tecnológico, se encuentra la utilización de restos de viales **caducados**, ya que el sistema únicamente verifica el CN y caducidad del vial previo a su apertura, pero no datos como la caducidad una vez abierto; o la incapacidad de detectar **contaminación cruzada** debida al uso de jeringas en las que se ha cargado una disolución de antineoplásico diferente, lo que puede suceder cuando se elaboran preparaciones para un mismo paciente de forma secuencial, o en el caso de disponer en la línea de trabajo de múltiples restos utilizados durante la jornada (61). Tampoco se verifican los diluyentes utilizados en la reconstitución de viales liofilizados, por lo que este tipo de error cualitativo podría pasar desapercibido. Finalmente, el control tecnológico no permite identificar errores entre la preparación seleccionada por enfermería para elaborar (vehículo “limpio” con la etiqueta paciente-tratamiento) y la que se muestra en la pantalla de ePASE® (o que el sistema cree que se está preparando) por lo que el **error de selección** se identifica una vez iniciada la preparación si hay discordancia cuali/cuantitativa de los componentes. Estos “puntos ciegos” han sido puestos de manifiesto por otros autores, como *White y cols.* (272) en su estudio sobre los riesgos asociados a la preparación de QT parenteral.

Entre los FN de nuestro control tecnológico cuantitativo, cabe destacar los **errores de reconstitución** o el **filtrado de una suspensión**. Estos errores afectan a la concentración del fármaco y por tanto a la dosis de fármaco preparado, pero no modifican de forma substancial la densidad de la disolución de fármaco y, por tanto, no pueden ser detectados por gravimetría (268,272) a no ser que el propio control cuantitativo se aplique al proceso de reconstitución para verificar el volumen de

reconstituyente utilizado. En nuestro estudio, el 36,9% de los medicamentos utilizados requirieron reconstitución previa (anexo IIb). La prevalencia de los errores de reconstitución depende de varios factores, entre ellos del tipo de control de calidad; y en este sentido, *Reece y cols.* (26) encontraron que tras la introducción de un sistema de verificación mediante CB y televalidación mediante galería de imágenes, la prevalencia de errores de reconstitución interceptados pasó del 0,01% (identificados mediante métodos visuales y semicuantitativos tras la preparación) al 0,56 % (interceptados mediante el control tecnológico descrito). Según datos extraídos del Sistema Nacional Inglés de Notificación de Errores de productos estériles, correspondientes al período 2004-2007, los errores de reconstitución alcanzaron el 6,0% del total de errores notificados en la preparación de QT parenteral (27).

Cabe decir, que los FN relacionados con la caducidad de los viales, la reconstitución de viales o los errores en la selección de los vehículos limpios etiquetados para preparar, no son limitaciones propias de la tecnología de verificación por CB/DM y la gravimetría, sino de nuestro sistema tecnológico, que pueden ser subsanados mediante mejoras del módulo ePASE[®] que incluyan la verificación de la fecha de caducidad de los restos utilizados (o viales una vez abiertos), la introducción de un control cuali/cuantitativo del proceso de reconstitución o la verificación de las preparaciones mediante lectura del CB de la etiqueta antes de iniciar la elaboración.

De forma adicional a los FN, existen preparaciones que constituyen otros **puntos ciegos** de ePASE[®] ya que, por sus características, no pueden someterse al control tecnológico, bien porque no es posible asignar valores concretos de parámetros básicos como la densidad (fármacos de origen biotecnológico), porque exceden los límites de la tecnología (preparaciones con peso superior a la capacidad máxima de la balanza de 2,1 kg) o bien porque presentan características para las que no se ha desarrollado una solución tecnológica (preparaciones reutilizadas o aquellas con más de un fármaco).

Frente a las limitaciones de la verificación mediante CB/DM y la gravimetría, las tecnologías basadas en **captura de imágenes** presentan la ventaja de que permiten auditar el proceso de preparación y detectar los FN mencionados (218,273). No obstante, también insertan en la cadena de preparación mayor complejidad y dedicación,

ya que se debe crear y mantener una fototeca (biblioteca de imágenes) para que la detección sea efectiva y ágil.

En cuanto a la **Especificidad**, nuestros resultados mostraron que en el 93,4-99,2 % de las preparaciones correctas, el sistema no generaba ningún tipo de alerta. No obstante, en un 0,8-6,6% de las preparaciones (en función del subtipo de EP) el sistema generó una alerta de error no real o FP (tabla 5.4).

La combinación de una alta Sensibilidad (capacidad para detectar una preparación errónea) y una alta Especificidad (capacidad para detectar una preparación correcta) determinaron una **alta Validez Global** del control tecnológico, grado de acierto o “exactitud diagnóstica” al clasificar una preparación correctamente (con o sin EP). La validez global se situó en el **98,1%** teniendo en cuenta todos los tipos de EP, y entre el 96,7-99,6 % en función del tipo de EP interceptado, según muestran los valores de AUC observados en las figuras 5.6 y 5.7. La mayor exactitud diagnóstica se observó en el control cualitativo de los vehículos y, la menor, en el control gravimétrico de la dosis de fármaco preparada.

Por otra parte, al analizar las alertas de EP generadas por el control de calidad, se observó una alta proporción de FP con respecto a los VP en ambos controles de calidad (verificación mediante lectura de DM y gravimetría), dando lugar a un **Valor Predictivo Positivo bajo**. Dicho de otro modo, se observó una baja probabilidad de que al generarse una alerta de EP, ésta correspondiera a un EP real, especialmente en la lectura del código DM de los viales de fármaco (con un VPP del 13%). Este dato, contrasta con el VPP del control cualitativo de la bolsa de vehículo, situado alrededor del 56% y del control gravimétrico del vehículo y fármaco, con un VPP para ambos en torno al 40%.

En el origen de los FP se identificaron diferentes fuentes, que pueden englobarse en incidencias o fallos de la tecnología, fallos humanos de configuración y errores de procedimiento:

- **Fallos o incidencias tecnológicas:**

- Bloqueo o salto de pantalla a otra preparación (el sistema cree que se está elaborando una preparación de otro fármaco).
- Lectura DM: la especialidad farmacéutica no es reconocida por el sistema (cuando se utilizan dos especialidades diferentes de un mismo fármaco, el sistema no reconoce la segunda).
- Gravimetría: interferencia del proceso de ajuste interno de la balanza con la pesada, bloqueo de la balanza (peso=0).

- **Fallos humanos de configuración:**

- Hoja de preparación no actualizada (medicamento no disponible en stock).
- Lectura DM: generación de códigos DM con información incorrecta.
- Gravimetría: no asignación o asignación incorrecta de parámetros básicos (densidad de la disolución o LT).

- **Fallos de procedimiento:**

- Flujo de trabajo incorrecto (no aceptación de la pesada anterior -la pantalla se mantiene en la preparación anterior-).
- Lectura DM: reetiquetado de las especialidades de forma incorrecta (pliegues en la etiqueta, pegado en una zona cercana a un CB, calidad de la impresión deficiente), error de reetiquetado (el código no corresponde al medicamento sobre el que ha pegado), técnica de lectura inadecuada.
- Gravimetría: balanza no calibrada, fármaco añadido al vehículo previo a su pesada, tara incorrecta del continente (en preparaciones acondicionadas en bolsa EVA, colocación de la bolsa no centrada en la superficie de pesada; en las preparaciones en jeringa, tara de la jeringa vacía).

Mención especial merece el proceso de preparación y control de calidad gravimétrico de las preparaciones acondicionadas en jeringa, en el cual se detectó un elevado número de falsas alertas de error de sobredosificación. Estos FP fueron debidos a una técnica incorrecta en el control gravimétrico al no tener en cuenta el espacio muerto contenido en las jeringas (figura 6.1), esto es, el líquido que queda en el cilindro y el cono una vez el émbolo está completamente introducido y que representa un volumen que no va a ser administrado al paciente. Este espacio muerto se cuantificó en

0,026 mL, 0,046 mL y 0,108 mL para las jeringas con capacidad nominal de 1, 2,5 y 5 mL respectivamente (datos propios).

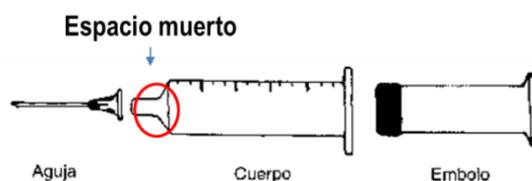


Figura 6.1. Espacio muerto de una jeringa.

Para reducir el número de falsas alertas de sobredosificación, se elaboró un PNT específico que contemplaba la adquisición de jeringas sin espacio muerto (sólo disponibles para una capacidad nominal de 1 mL) y la saturación del espacio muerto antes de la tara.

Según nuestro conocimiento, este es el primer trabajo publicado que cuantifica la validez del control de calidad tecnológico soportado por sistemas de información en el ámbito asistencial e identifica los factores que comprometen la capacidad de interceptación de EP y disminuyen su capacidad diagnóstica. Esta información puede resultar de gran utilidad para otras instituciones que pretendan integrar estas tecnologías en la práctica asistencial, de cara al diseño de programas de implantación que tengan en cuenta y gestionen de forma proactiva las limitaciones identificadas en las tecnologías.

En cuanto a las **limitaciones** del estudio, la principal radica en el control de calidad utilizado como criterio de verdad para clasificar los resultados del control tecnológico, como verdaderos o falsos. Así, los resultados gravimétricos se confrontaron con los obtenidos tras la validación farmacéutica técnica, basada en el recuento de viales y restos utilizados y la verificación visual de las especialidades farmacéuticas utilizadas. La utilización de un método analítico cuali-cuantitativo como el HPLC, considerado *gold-standard*, hubiera sido más adecuado como método de referencia, ya que permite detectar de forma fiable EP que podrían pasar desapercibidos en la validación farmacéutica técnica, como los errores de reconstitución. No obstante, como ya se ha comentado, la aplicación del control mediante HPLC requiere desarrollar la técnica para cada fármaco y en el momento del estudio únicamente se había desarrollado de forma experimental para 3 antineoplásicos (paclitaxel, docetaxel y oxaliplatino) (271).

Otra limitación se encuentra en la robustez de los resultados de validez, en especial del VPP de las tecnologías utilizadas. El VPP depende en gran medida del grado de desarrollo de la tecnología y del conocimiento adquirido por el personal al interactuar con ella. La realización del estudio en fases más avanzadas de la implantación, tras un período de formación y la implantación de PNTs, hubiera mejorado drásticamente los resultados de VPP obtenidos, ya que las estrategias mencionadas buscaban, entre otras cosas, la reducción de FP.

Las implicaciones clínicas de nuestros hallazgos están relacionadas con la existencia de FN y FP en el control tecnológico, que comprometen la calidad del proceso de preparación y la seguridad del paciente.

Así, la posibilidad de FN en el control tecnológico y la existencia de preparaciones que no pueden someterse a control tecnológico, conllevan que determinados EP puedan pasar desapercibidos y alcancen al paciente con la consiguiente morbilidad asociada. Las limitaciones en ambos controles de calidad, determina la necesidad de combinar diversos métodos para aumentar la capacidad de interceptación de EP, de forma que la gravimetría necesita complementarse con un método cualitativo (como la lectura del CB/DM o la captura de imágenes) y viceversa. Además, la existencia de preparaciones que por sus características no pueden someterse al control tecnológico, determina que la validación farmacéutica técnica cualitativa y semicuantitativa siga siendo imprescindible para verificar la calidad de las preparaciones elaboradas.

Por otro lado, los FP pueden llevar a la **fatiga electrónica** (por sobrecarga de alertas) y a la **pérdida de credibilidad** de los resultados ofrecidos por el control de calidad. Esto puede llevar a no corregir un EP real detectado (pensando que la alerta no es cierta) y a la dispensación de una preparación errónea. Por otro lado, la corrección de un FP, por ejemplo, en la dosis de fármaco, podría genera un EP real, al corregir la supuesta desviación de dosis que no era tal.

El conocimiento de esta vulnerabilidad conlleva la necesidad de establecer un sistema de gestión del riesgo que contemple las causas que originan falsos resultados en el control de calidad tecnológico y establezca estrategias para minimizar su ocurrencia, evitando de esta forma que la calidad asistencial quede comprometida.

6.2.2. Modos de Fallo de la preparación de quimioterapia asistida tecnológicamente.

La aplicación de la metodología AMFE a la preparación de QT parenteral asistida por ePASE[®] nos permitió analizar el impacto de la tecnología en el flujo de trabajo del proceso, identificar de forma prematura la vulnerabilidad del sistema tecnológico en la práctica asistencial e implantar estrategias de control para prevenir problemas futuros que pudieran afectar la calidad asistencial y seguridad en el POH.

Gracias a esta metodología, en este estudio se ha puesto de manifiesto el **incremento de complejidad** (o de número de pasos) del proceso de preparación asistido con respecto al estándar. Además, se han identificado como nuevos modos de fallo con mayor riesgo asociado la **omisión de la validación farmacéutica** de las alertas de EP generadas por el control de calidad y la **omisión del control tecnológico** durante la preparación (debida principalmente a la fatiga electrónica por exceso de alertas no reales (FP) o la aparición de incidencias durante dicho control). El análisis de las causas de los modos de fallo nos permitió definir la estrategia para abordar estos riesgos, basada en la formación del personal y la elaboración de PNTs (para el control tecnológico y la gestión de las incidencias durante el proceso).

Aunque uno de los objetivos de la tecnología es la mejora en la seguridad del paciente, su introducción en el ámbito asistencial también conlleva, paradójicamente, la aparición de nuevos modos de fallo que a, su vez, favorecen la aparición de errores. En este sentido, la integración de un sistema tecnológico puede, simultáneamente, aumentar el riesgo en determinadas fases del proceso y disminuirlo en otras gracias, principalmente, a la mejora sustancial de la detectabilidad de los modos de fallo. Así lo constató *Mansari* (60) en su tesis sobre la evaluación del proceso de implantación de un sistema tecnológico de soporte a la preparación. Al aplicar el AMFE al proceso antes y después de la implantación, encontró que la tecnología permitía reducir entre un 14-68% el NPR de los modos de fallo identificados pero también identificó nuevas vulnerabilidades del sistema. *Reece y cols.* (26,274), por su parte, encontraron que la integración de un sistema tecnológico en la preparación de QT permitía eliminar el 52% de los modos de fallo que existían previamente.

Otro de los aspectos a tener en cuenta en la introducción de nuevas tecnologías, es su impacto en el flujo de trabajo. Los sistemas de soporte electrónicos nacen para estandarizar y facilitar un determinado proceso. Pero, por contra, también pueden suponer un aumento de la complejidad debido al incremento del nº de pasos que supone la integración del control de calidad tecnológico (26,60), tal y como hemos encontrado en nuestro estudio, en el que la introducción de la tecnología supuso 10 pasos adicionales en la preparación de QT parenteral, respecto al proceso no asistido.

La consecuencia directa del aumento de pasos es el incremento del tiempo de preparación, pero también la aparición de nuevos modos de fallo asociados al proceso. Los nuevos modos de fallo debidos a la integración del control de calidad tecnológico en nuestro estudio, mostrados en la figura 5.12, se pudieron agrupar en tres categorías según su origen:

1. Fallos en la interacción del usuario con la tecnología.

Dentro del primer grupo, encontramos los modos de fallo relacionados con la interacción incorrecta del usuario, por ejemplo, con la pantalla del ordenador (selección incorrecta de tratamiento o preparación a elaborar). Aunque poco frecuentes y altamente detectables, la gravedad de sus consecuencias en el paciente es importante.

2. Fallos de procedimiento del usuario.

A este grupo pertenecen las **omisiones voluntarias** de uno o varios pasos del nuevo flujo de trabajo establecido. En el proceso de acondicionamiento, la omisión del reetiquetado con DM de los medicamentos por parte del técnico auxiliar de farmacia; en la elaboración, la omisión del control tecnológico (lectura de DM o gravimetría), la no corrección de los errores detectados o la no comunicación de las incidencias encontradas en el control de calidad al farmacéutico para su validación por parte del personal de enfermería; y en la validación farmacéutica, la omisión de la validación técnica estándar o la omisión de la verificación de las alertas de EP emitidas por el control tecnológico por parte del farmacéutico.

Tal como explica el ISMP (59,275), causas frecuentes de omisiones voluntarias, y que observamos en nuestra institución, son la baja percepción de riesgo por parte del trabajador y la presión asistencial que lleva a saltarse “pasos” del proceso que se consideran engorrosos o a utilizar “atajos” en el proceso de preparación (como la lectura de un único vial cuando se requieren varios viales del mismo medicamento o la utilización de un CB/DM de muestra para todas las preparaciones). Otros motivos pueden ser la “fatiga electrónica” derivada de un exceso de alertas de baja utilidad (como los FP), la falta de adaptación de la tecnología al flujo de trabajo habitual, la falta de confianza del usuario en la tecnología o la resistencia a modificar el flujo de trabajo habitual tras la integración de la tecnología (60).

Por otra parte, la no corrección de los EP detectados o la no comunicación de las incidencias del control de calidad, estuvo asociado, principalmente, a la pérdida de credibilidad en los resultados debido a los FP, encontrados principalmente en el control gravimétrico de volúmenes pequeños de fármaco y acondicionados en jeringa.

3. Fallos de la tecnología.

El tercer grupo lo formaron los fallos de la tecnología al identificar los EP, es decir los FP (o errores no reales) y FN (errores no detectados) del control tecnológico, así como las **omisiones involuntarias** del control tecnológico debido a incidencias tecnológicas (caída del software, bloqueo de la comunicación de la balanza con el software) o errores en la base de datos del medicamento (no activación del medicamento para la verificación del DM o del fármaco para el control gravimétrico).

Al igual que en nuestro estudio, otros autores han puesto de manifiesto la vulnerabilidad de estos sistemas electrónicos de soporte. Así, *Casado* (51), en su evaluación de un sistema de trazabilidad mediante CB en el proceso de preparación y administración de QT parenteral, detectó como motivos de omisión de la verificación del CB los fallos de red y de los dispositivos electrónicos utilizados para la lectura. *Moniz y cols.* (273) identificaron nuevos tipos de EP introducidos por el sistema de soporte DoseEdge®, que integra un control de calidad basado en la verificación mediante CB y la televalidación de imágenes. Estos nuevos errores supusieron el 36,8% del total de EP potenciales interceptados y fueron, principalmente, la omisión del CB en

el vial (necesaria para la verificación cualitativa) y, en el caso de la televalidación, la presencia de imágenes omitidas, borrosas, no disponibles o bien con múltiples viales.

Los sistemas robotizados tampoco están exentos de vulnerabilidad, sobre todo los de primera generación. Entre los modos de fallo de estas tecnologías se encuentra la no adición de la disolución de fármaco en el vehículo, la formación de burbujas en preparaciones de pequeño volumen ($\leq 0,3$ mL) acondicionadas en jeringa, derrames o rupturas de vehículos, jeringas o agujas, errores de reconstitución (por falta de agitado del vial), fallos mecánicos (por ejemplo errores del brazo mecánico para coger los viales), fallos en el sistema de ventilación y fallos del *software* que impiden finalizar la preparación (195,197,276). De la misma forma, *Pacheco y cols.* (196) identifican 22 preparaciones fallidas (9,86%) durante el período de implantación del robot y 326 (2,44%) tras su implantación que no llegaron a finalizarse por incidencias tecnológicas (196). Todo ello resulta en interrupciones del flujo de trabajo habitual, retrasos en la preparación y pérdidas asociadas a las preparaciones erróneas, por lo que diferentes autores enfatizan la importancia de desarrollar un plan de contingencia en caso de fallo del sistema robotizado (195,197,276).

En cuanto al riesgo asociado a los modos de fallo en nuestro proceso destacaron, los asociados a la omisión de la validación farmacéutica de las alertas de EP generadas por el sistema y la omisión del control de calidad tecnológico, debido a la combinación de alta frecuencia, elevada gravedad asociada y baja capacidad de detección.

Así, tal y como se observa en la figura 5.13, la omisión de la validación farmacéutica de las alertas cuali-cuantitativas del fármaco, fue el modo de fallo con mayor NPR asociado (85 sobre 125). La relativa alta frecuencia estimada por el grupo de trabajo estuvo asociada a varios factores:

- La dificultad de acceso a la pantalla de monitorización (figura 3.13) de los resultados del control de calidad durante la actividad asistencial, ya que en el momento del estudio, sólo se disponía de un ordenador para las actividades de validación y dispensación de tratamientos y acceso a la pantalla de monitorización.

-
- La utilidad limitada de la información que ofrece la pantalla de monitorización. En este sentido, permite ver el estado en el que se encuentran todas las preparaciones de un mismo EFT a través de un código de colores, pero cuando el código de color indica que ha habido algún tipo de EP durante la preparación (color naranja) no se especifica cuál ha sido la incidencia, por lo que el farmacéutico debe recurrir a la estadística de los resultados del control de calidad para obtener esta información.
 - La dificultad para acceder a la estadística del control de calidad tecnológico completo de una preparación. Las estadísticas del control cuali/ cuantitativo se muestran por separado, por lo que para analizar un EP y obtener la información del control de calidad global, deben hacerse diferentes consultas a la base de datos.

La gravedad de las posibles consecuencias de un error cuali/ cuantitativo en el fármaco preparado, interceptado y no corregido, y la nula posibilidad de que el EP pudiera ser interceptado después de la validación farmacéutica técnica, determinaron que el NPR de este modo de fallo fuera elevado (alta frecuencia y gravedad y baja detectabilidad). De forma paralela, la omisión de la validación farmacéutica de las alertas relacionadas con el vehículo también obtuvo un NPR elevado (69), aunque más pequeño, debido a la menor gravedad potencial asignada a los EP relacionados con el vehículo y a la posibilidad de que enfermería, en Hospital de Día, pudiera detectar errores en la presentación de vehículo utilizada.

En cuanto a los modos de fallo relacionados con las omisiones del control de calidad tecnológico, destacaron la omisión de la lectura del código DM de los viales (NPR= 74) por su elevada frecuencia (debido a problemas en la lectura del código y a la búsqueda de atajos en caso de presión asistencial) y las relacionadas con el control gravimétrico del vehículo (NPR= 66) por su gravedad, ya que la omisión de la pesada del vehículo conlleva la imposibilidad de realizar el control gravimétrico de la dosis de fármaco. En este sentido, los NPRs asignados a la omisión del control gravimétrico de vehículo y fármaco fueron idénticos.

También se priorizaron los modos de fallo asociados a la no comunicación de las alertas de error en la dosis de fármaco al farmacéutico para su validación (NPR= 59) y la no detección de errores de dosificación por el control gravimétrico (NPR= 48) así

como la no corrección de un error de dosificación de fármaco, que pesar de tener un NPR bajo, de 17, destacó en la matriz de riesgo (figura 5.14) por su combinación de frecuencia y gravedad. En este sentido, cabe destacar la alta frecuencia de alertas de error de dosificación no comunicadas al farmacéutico a pesar de la gravedad asociada de este modo de fallo, que pone en relieve el efecto perjudicial de los FP frecuentes, que generan “fatiga electrónica” en el preparador, y llevan a no tomar por válidos errores reales de dosificación y a no corregirlos previo a su dispensación.

Finalmente, otros modos de fallo que se ubicaron en la zona de riesgo de la matriz de la figura 5.14 y que fueron priorizados por su frecuencia y gravedad y no por su NPR (al considerarse altamente detectables) fueron la omisión de la lectura del código DM en el vehículo (NPR= 18) y el pegado incorrecto de los códigos DM (NPR= 14), que imposibilita el control cualitativo y la interceptación de este tipo de EP.

El análisis de las causas asociadas a los modos de fallo priorizados, nos permitió seleccionar una serie de estrategias de mejora, resumidas en la tabla 5.16, basadas principalmente en la formación del personal implicado y la elaboración de procedimientos normalizados de trabajo con el objetivo de estandarizar y reducir el número de incidencias en los subprocesos en la preparación asistida (como por ejemplo, los FP en el control gravimétrico). Estas estrategias de mejora, junto con la introducción de dobles chequeos en el proceso, también han sido utilizadas por otros autores para la mejora del proceso de preparación de QT parenteral (61) y están en consonancia con las recomendaciones emitidas por organismos como la ISMP y la ASHP (29,32).

Así, la **educación** del personal, tal y como establece el ISMP (59), es básica para el éxito en la adopción de nuevas tecnologías, con el objetivo de que se comprenda el nuevo flujo de trabajo y que el personal adquiera consciencia del beneficio que aportan las tecnologías si se utilizan correctamente (en cuanto a seguridad, productividad y costes) de forma que se eviten los “atajos” durante el proceso. Por ello, los usuarios (personal farmacéutico, de enfermería y técnico) deben estar adecuadamente formados en el uso y mantenimiento de estas tecnologías (calibración, limpieza y actualización de las bases de datos).

La ASHP, insta a que se establezcan programas de formación específicos que incluyan los modos de fallo de la tecnología, así como la forma de prevenirlos, ya que el beneficio potencial asociado a la implantación de la tecnología puede verse potenciado cuando los profesionales implicados toman consciencia de los riesgos introducidos por la tecnología (60). Esta educación, también es extensible al farmacéutico que realiza la verificación final de las preparaciones, que debe formarse para poder reconocer cuando se ha omitido un paso importante del proceso, o no se ha seguido correctamente el PNT, cómo detectar un FN o bien saber discernir correctamente los FP de los verdaderos EP (59). En este sentido, diversas instituciones han desarrollado talleres de simulación de EP en QT, con el objetivo de formar y evaluar el conocimiento de los trabajadores sobre los riesgos existentes. Así, en el taller de simulación realizado por *Cotteret y cols.* (277) en el que participaron 19 trabajadores (farmacéuticos, residentes y técnicos de farmacia) que debían identificar correctamente 14 tipos de EP, el porcentaje global de acierto fue del $58 \pm 18\%$, poniendo de manifiesto la necesidad de formación.

La **comunicación** con el personal, también es un pilar básico para mejorar la seguridad del proceso. Establecer un *feed-back* con el personal, permite conocer las causas de las prácticas inseguras (si se detectan) o posibles barreras en el proceso, y establecer estrategias de mejora para corregirlas (211,278).

Entre las **fortalezas** de nuestro estudio, cabe destacar la utilidad de los resultados obtenidos para otras instituciones que estén valorando la introducción de un sistema de soporte similar, en tanto que se analizan detalladamente modos de fallo ligados a sistemas tecnológicos como la verificación mediante DM y la gravimetría, así como sus causas más frecuentes y se establecen una serie de estrategias a valorar para la reducción del riesgo asociado.

Además, los resultados del AMFE nos permiten apuntar **propuestas de mejora** en las versiones futuras del módulo ePASE[®], como son:

- La ampliación de la cobertura del control cuali-cuantitativo del Sistema ePASE[®] al proceso de **reconstitución**.

- **Introducción de la verificación** de la etiqueta identificativa de la **preparación** antes de iniciar la elaboración (para corroborar que se corresponde con la preparación que se muestra en pantalla), mediante lectura del CB. Esta mejora ya ha sido incorporada en la última versión del módulo ePASE® (v 3.0.) (tabla 8.32, anexo IV a). Adicionalmente se ha implementado una mejora que obliga a leer la etiqueta de la preparación una vez finalizada la elaboración, verificando con ello que se ha identificado correctamente.
- La mejora del proceso de **televalidación** farmacéutica. La ampliación de la información contenida en la pantalla de monitorización, para incluir el resultado del control de calidad, facilitaría el proceso de validación, sin necesidad de buscar proactivamente el resultado del control de calidad de cada preparación. Así mismo, la adaptación del *software* para que la pantalla de monitorización pudiera verse en un dispositivo móvil (una *tablet*, por ejemplo) permitiría al farmacéutico tener acceso a la información durante su actividad asistencial, sin necesidad de ocupar un ordenador. Por otra parte, la generación de avisos a tiempo real al farmacéutico cuando se genere una alerta de EP, permitiría que el profesional estuviera informado en todo momento de las incidencias que ocurren durante la preparación.

La última versión del módulo ePASE® (v 3.0.) contempla algunas de estas mejoras (tabla 8.32, anexo IVa). En esta versión, el sistema ofrece dos niveles de televalidación: uno global a través de la pantalla de monitorización (figura 3.13), ya disponible en versiones anteriores, y un segundo nivel individual por preparación (figura 6.2) en el que se muestra el resultado de cada uno de los controles (cuali y cuantitativos) realizados durante su elaboración, y se resaltan en rojo los EP interceptados.

La televalidación a través de ambas pantallas puede efectuarse mediante acceso *web*, no sólo a través de un PC, sino también a través de dispositivos móviles como una *tablet* (dispositivo recomendado por el fabricante) o PDA (con peor visualización que la *tablet*).

Adicionalmente, esta versión incorpora la posibilidad de que el preparador pueda remitir un aviso al farmacéutico desde la pantalla de preparación para que efectúe una Validación Farmacéutica de la alerta de EP antes de aceptar la preparación.

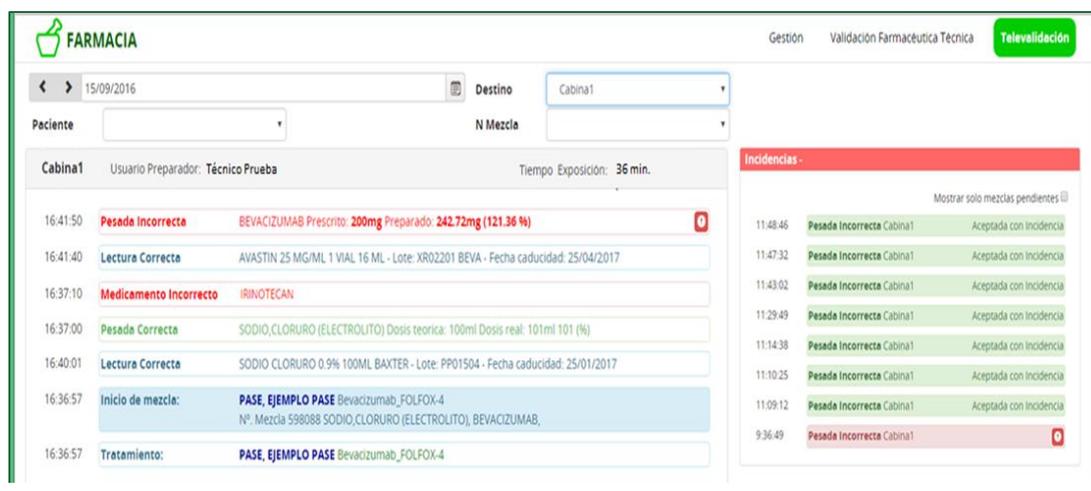


Figura 6.2. Pantalla de televalidación por preparación (ePASE[®] v 3.0).

Finalmente, nuestros resultados ponen en valor la **validación farmacéutica técnica** de las preparaciones elaboradas, no sólo para detectar aquellos EP que la tecnología no es capaz de detectar (FN) sino también para identificar los FP que se generan durante el proceso y para verificar la ausencia de EP en aquellas preparaciones en las que se ha omitido el control de calidad tecnológico por algún motivo. Por tanto, la mayor capacidad de interceptación de EP se encuentra en la combinación del control tecnológico y la validación farmacéutica estándar. En este sentido, varios estudios ponen de manifiesto que la validación farmacéutica sigue siendo necesaria para identificar EP que pueden no haber sido detectados por la tecnología. Así, en los estudios que analizaron la prevalencia de EP en la preparación de QT asistida por un control tecnológico (verificación cualitativa mediante CB y televalidación farmacéutica mediante chequeo de imágenes tomadas de cada uno de los pasos de preparación), entre el 15,26-27,73% de los EP fueron interceptados por el farmacéutico (193,279,280). Por este motivo, la ISMP recomienda la validación farmacéutica como imprescindible para garantizar la calidad del producto final, así como la combinación de varias tecnologías (29). No obstante, también es cierto que, en un futuro, a medida que la tecnología se perfeccione, la validación farmacéutica técnica aportará cada vez menor valor añadido, resultando menos eficiente en comparación con el control de calidad tecnológico.

Como principal **limitación** cabe destacar la validez externa de los resultados obtenidos, ya que los modos de fallo identificados y su riesgo asociado no son extrapolables al mismo proceso en otras instituciones. La subjetividad en la valoración es uno de los aspectos más criticados de la metodología AMFE, no obstante, debe recordarse que la principal misión de esta metodología es ayudar a priorizar y no tanto a establecer valores numéricos del riesgo asociado a los modos de fallo.

Entre nuestro estudio, no hemos abordado los modos de fallo del propio proceso de preparación ya que éste no era el objetivo, sino analizar la vulnerabilidad introducida por la tecnología. Tampoco se ha aplicado el AMFE para analizar el impacto potencial de la tecnología en la reducción del riesgo asociado a los modos de fallo de la preparación, ya que este impacto es analizado más adelante mediante un estudio de efectividad comparada en el que se determina el incremento en la capacidad de interceptación de EP del control de calidad tecnológico respecto al estándar (no tecnológico).

6.3. CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR LA TECNOLOGÍA

6.3.1. Impacto en la seguridad del paciente

Variabilidad del proceso de preparación de quimioterapia parenteral

Gracias a la implantación del control de calidad gravimétrico pudimos conocer la exactitud y precisión de dosificación de los diferentes fármacos durante la preparación de QT parenteral para después, analizar las posibles causas de variabilidad.

La aplicación del control cuantitativo evidenció la **falta de exactitud y precisión** en las medidas volumétricas realizadas y puso de manifiesto la existencia de fuentes de **variabilidad sistemática** en la preparación de la mayoría de fármacos analizados.

Aunque la exactitud y precisión de dosificación globales en nuestra UOF fueron *a priori* elevadas, con una mediana del Error Gravimétrico Porcentual (EGP) cercano al 0 y con un intervalo relativamente estrecho (mediana del EGP= 0,11% (P₂₅-P₇₅ -0,20 a 0,41%)), el análisis detallado por fármaco, expuesto en la tabla 5.7, mostró una gran variabilidad, como discutiremos más adelante. Los datos de exactitud y precisión globales encontrados en nuestra población, coinciden con los encontrados por otros autores para sistemas de soporte similares, con medianas del EGP comprendidas entre el -0,53 a -0,80% (26,44,56).

Atendiendo a la naturaleza del error sistemático (dado por el signo de la mediana del EGP, según los datos de la tabla 5.7), encontramos que el 57% de los fármacos (n=27) presentaron un error positivo en la preparación de las mezclas parenterales, o dicho de otro modo, una tendencia a la sobredosificación durante la preparación.

Al analizar detalladamente la exactitud y precisión en la dosificación para cada fármaco observamos, en la tabla 5.7, una gran variabilidad entre los diferentes componentes, existiendo en la mayoría de los casos un error sistemático en la preparación (positivo o negativo) cuya justificación radica en las características de cada uno de ellos y de su proceso de preparación.

En este sentido destacaron las preparaciones de doxorubicina, en las que se observó la mayor exactitud, o menor valor absoluto de la mediana del EGP (-0,02%), junto con las preparaciones de brentuximab y bendamustina, en las que la mediana del EGP fue $\leq \pm 0,05\%$. A su vez, destacaron por su precisión, o menor dispersión en los resultados del EGP, las preparaciones de cisplatino (con el menor rango intercuartílico, de 0,84%), seguidas de las preparaciones de dacarbazina y rituximab (con un rango intercuartílico de 0,11% y 0,16% respectivamente).

Por el contrario, las preparaciones de citarabina liposomal, alemtuzumab, bortezomib, brentuximab, etopósido, vinblastina, mitomicina, presentaron la mayor inexactitud en la dosificación, por este orden (mediana del EGP= 3,20%, 2,97%, 2,82%, 2,60%, -2,58% y -2,54%), seguidas de las preparaciones de interferón α 2b, idarubicina y azacitidina, con medianas del EGP comprendidas entre el 2,0-2,5% en valor absoluto. Las preparaciones de alemtuzumab, MESNA, metotrexato, vincristina, bortezomib y azacitidina presentaron el mayor grado de imprecisión, en este orden, con un rango intercuartílico comprendido entre el 6,93% para alemtuzumab y el 3,24% para la azacitidina. Por tanto, alemtuzumab, azacitidina y bortezomib aunaron inexactitud e imprecisión en la elaboración de sus preparaciones.

En la tabla 5.8, se muestran los límites de alerta para la precisión de cada fármaco, que determinan los valores del EGP que engloban el 95% de los resultados del control gravimétrico en las preparaciones de cada fármaco. En este sentido, fármacos como alemtuzumab y metotrexato mostraron límites de alerta positivos para la precisión de muy superiores al LT del 5% establecido para dar la conformidad a la preparación para su dispensación (del 11,61% y 8,95% respectivamente). Alemtuzumab, además, mostró también un límite de alerta inferior para la precisión por debajo del -5% (-6,24%). Otros fármacos que también presentaron ambos límites de alerta para la precisión superiores a $\pm 5\%$ (inferior y superior) fueron el brentuximab (-5,59% y 5,52%), el MESNA (-5,14% y 7,65%) y vincristina (-5,38% y 5,06%). Por otro lado, fármacos como azacitidina, bortezomib y citarabina liposomal presentaron sólo los límites de alerta superior por encima del 5% (7,37%, 7,17% y 6,32% respectivamente) y bevacizumab, citarabina, docetaxel, etopósido, fludarabina, metilprednisolona, paclitaxel y vinblastina, sólo los límites de alerta inferior por debajo del -5%, con valores comprendidos entre el -6,12 a -5,02%.

Tal y como se comenta en el apartado 3.3.2.1.1 de esta memoria, la variabilidad observada en la dosificación mediante el método volumétrico, corresponde a la suma de dos tipos de variabilidad, la aleatoria y la sistemática. Entre estas fuentes de variabilidad se encuentran factores relacionados con la inexactitud de las jeringas utilizadas para medir los volúmenes en la preparación, la viscosidad de las disoluciones que dificulta su manipulación, el volumen prescrito de la disolución de fármaco (mayor variabilidad cuanto menor es este volumen), la utilización de material fungible durante la preparación (agujas, filtros de venteo, sistemas cerrados de transferencia de medicamentos) así como la variabilidad interindividual entre preparadores debida a diferentes métodos de trabajo, grado de experiencia y habilidad personal y factores ambientales (como el cansancio y la sobrecarga laboral).

Además, cuando la dosificación está soportada por la técnica gravimétrica, se añaden nuevas fuentes de variabilidad, como son:

- a. Las interferencias en el funcionamiento óptimo de la balanza de precisión. Cuando la balanza se encuentra en el interior de la CSB-II, el flujo de aire laminar somete a la superficie de trabajo sobre la que se sitúa a una vibración constante que interfiere con su capacidad para pesar con precisión pequeños volúmenes (59). Así mismo, la manipulación diaria durante la jornada laboral (en cada pesada) o durante la limpieza y desinfección, puede reducir la precisión de la pesada y la acción oxidante de los agentes químicos utilizados para su desinfección puede afectar a la calidad de los materiales y, con el tiempo, a la precisión de las medidas (43).
- b. Variabilidad de los valores de densidad. En algunos casos, la densidad puede variar ligeramente entre distintas presentaciones comerciales de un mismo medicamento, o según el origen de los datos (valor informado por el proveedor y el determinado mediante gravimetría); incluso algunos proveedores proporcionan un rango, si bien la variabilidad es siempre inferior al 4% (268). Por este motivo resulta crucial tener cuidado al cambiar de presentación y actualizar el dato de densidad debido a que pequeñas variaciones en este parámetro pueden crear un sesgo sistemático positivo o negativo en los valores del EGP obtenido, que si bien no es suficiente por sí solo para dar lugar a un EGP superior al $\pm 5\%$, sumado a otras fuentes de variabilidad puede dar lugar a un FP/FN y a una actuación correctora inapropiada.

La existencia de todas estas fuentes de variabilidad ponen de manifiesto la vulnerabilidad del método volumétrico para conseguir una dosificación exacta y la aportación del método gravimétrico para identificar desviaciones en la dosificación (26,43). Esta variabilidad ha sido expuesta por *Poppe y cols.* (56), que en su análisis de la precisión de medidas volumétricas en la preparación de antineoplásicos, detectó una gran variabilidad en el error volumétrico cometido (intervalo de error de -64,9% a 94,22% del volumen de fármaco prescrito) gracias a la técnica gravimétrica.

La combinación de las diferentes fuentes de variabilidad expuestas pudo explicar los resultados obtenidos para los diferentes fármacos en nuestro entorno laboral:

- **Alemtuzumab.** La inexactitud, error sistemático positivo e imprecisión observadas en su dosificación pudieron ser debidas a los volúmenes extremadamente pequeños de fármaco preparados (0,1-1 mL).
- **Azacitidina, bortezomib y citarabina liposomal.** El importante error sistemático positivo observado pudo ser debido, por una parte, a los pequeños volúmenes manejados para estos fármacos (del orden de 1 mL para bortezomib y de 2,4-3,0 mL para azacitidina cuando se acondiciona en jeringa y de 5 mL para la citarabina liposomal). Así mismo, pudo haber un error de procedimiento en el control gravimétrico de dichos fármacos, cuando se preparan y acondicionan en jeringa para su posterior administración, si no se saturó el espacio muerto de la jeringa antes de la tara, como se ha explicado anteriormente.
- **Etopósido, idarubicina y vinblastina.** El error sistemático negativo observado en las preparaciones (con volúmenes prescritos entre 4-10 mL en el 85% de los casos para el etopósido, de 20-24 mL en la idarubicina y entre 8-12 mL para la vinblastina) pudo ser debido la utilización de jeringas con capacidad nominal de 10 y 20 mL con tendencia a la infradosificación.
- **5-FU.** Sus preparaciones fueron analizadas de forma separada en función de la dosis de fármaco preparada, lo que permitió poner de relieve el diferente comportamiento del EGP en ambas subpoblaciones. Así, para dosis < 1200 mg se tendió a la infradosificación y para dosis \geq 1200 mg se tendió a la

sobredosificación. Estas diferencias pudieron tener su origen en las características específicas del proceso de preparación. En las preparaciones a dosis bajas se utilizaron jeringas con un volumen nominal de 10 y 20 mL. Por el contrario, las preparaciones de dosis altas, el volumen nominal de las jeringas utilizadas fue de 50 mL. Tal y como se ha comentado anteriormente, la inexactitud propia en la medida de las jeringas utilizadas en nuestro centro (positiva para la capacidad nominal de 50 mL y negativa para las capacidades nominales de 10 y 20 mL) pudo ser la causa de las diferencias observadas en los valores de EGP de ambas subpoblaciones. Así mismo, el valor absoluto de la mediana del EGP fue mayor en las dosis < 1200 mL (-1,09), que en las dosis ≥ 1200 mg, lo que resulta coherente con el hecho de que, a menor volumen manipulado, mayor inexactitud en la medida volumétrica.

- **Mitomicina.** El error sistemático positivo encontrado en las preparaciones de mitomicina, fármaco acondicionado en jeringa para su dispensación, pudo deberse a la inexactitud en la medida de las jeringas utilizadas en su acondicionamiento (50 mL) agravada por la sobredosificación “artificial” debida al espacio muerto.

- **Taxanos (docetaxel y paclitaxel).** A pesar de pertenecer a la misma familia de antineoplásicos, presentaron distinto comportamiento, de forma que en el docetaxel se observó un error sistemático negativo importante (mediana del EGP= -1,92%), mientras que en el paclitaxel la mediana del EGP fue cercana al 0 (0,11%). El error sistemático observado en las preparaciones de docetaxel pueden justificarse por la viscosidad de la disolución, que dificulta su manipulación. Sin embargo, las disoluciones de paclitaxel, también presentan una viscosidad elevada, por lo que cabría esperar un error sistemático negativo en la dosificación. El hecho de que esta tendencia a la infradosificación no se observara en nuestro estudio, pudo estar relacionada con un error inicial en la asignación del valor de densidad (0,96 mg/mL en vez del valor correcto de 0,93 mg/mL) en la base de datos, lo que determinó que las medidas del EGP fueran un 3% inferior a las reales. Para evitar la infradosificación, los preparadores tendían a adicionar volúmenes ligeramente superiores a los prescritos, para así obtener un valor correcto en la pesada. Aunque el valor de densidad fue corregido en la base de datos, esta forma de elaborar las preparaciones de paclitaxel con un volumen ligeramente superior al prescrito se mantuvo en el tiempo, dando como resultado EGP cercanos a 0.

Varios autores han analizado la variabilidad en la preparación de diferentes antineoplásicos a través del método gravimétrico, obteniendo valores de exactitud y precisión diferentes a los encontrados en nuestro estudio para los fármacos estudiados, lo que pone de manifiesto la existencia de fuentes de variabilidad dependientes en gran medida de las características del proceso de preparación en un entorno asistencial determinado (42).

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la preparación manual asistida por gravimetría mejora la exactitud y precisión de la dosificación final respecto a la preparación manual no asistida. Aunque en nuestro estudio no hemos comparado ambos tipos de preparación, otros autores como *Roberts y cols.* (44) encontraron una reducción en el intervalo de desviación de dosis obtenida tras la implantación de un sistema tecnológico de soporte.

Por otro lado, la evidencia científica apunta a que la preparación robotizada permite alcanzar una mayor exactitud y precisión en la dosificación respecto a la preparación manual asistida por gravimetría (197,281); no obstante algunos estudios publicados han encontrado resultados contradictorios. Así, en el estudio de *Pacheco y cols.* (196), los EGP medios para cada fármaco oscilaron entre el -4,33 % y el 2,14%; en comparación con nuestro estudio, en el oscilaron entre -2,63 % y el 4,7 %. *Masini y cols.* (282) compararon la preparación robotizada con la manual y encontraron una mayor exactitud y precisión de la preparación manual de 6 de los 10 fármacos incluidos en el estudio. Los resultados contradictorios pueden justificarse en que en ambos tipos de preparación se utiliza el método volumétrico para medir la dosis de fármaco a añadir, con las limitaciones que se han comentado previamente relacionadas con la multitud de fuentes de variabilidad que condicionan el resultado final y dificulta la comparación de resultados entre estudios.

Todos los autores coinciden, sin embargo, en que la mayor variabilidad observada se encuentra en las preparaciones en las que el volumen prescrito de fármaco es pequeño.

Por último, en relación a los gráficos de control para la exactitud (de los 10 fármacos más frecuentes), que se muestran en la figura 5.15, y que indican la tendencia al cambio del EGP en el tiempo, cabe destacar que en la mayoría de los casos, a excepción de las preparaciones de azacitidina y paclitaxel, se observó una tendencia a la disminución en la variabilidad del EGP (menor fluctuación de la media móvil anterior). Este hecho muestra la existencia de un proceso de aprendizaje por parte del preparador, gracias al *feed-back* recibido de los resultados gravimétricos.

Finalmente, no debe olvidarse que si bien todos los factores descritos anteriormente introducen variabilidad en el volumen de disolución de antineoplásico, existen otras fuentes de variabilidad que suman incertidumbre a la dosis de fármaco que es preparado y administrado al paciente, como son:

- Variabilidad en el proceso de **reconstitución**. La desviación permitida en la cantidad de producto liofilizado (comprendida entre el 85-115% según la Farmacopea Europea (283)), así como la variabilidad del método volumétrico al medir el volumen de diluyente para la reconstitución del fármaco, introducen variabilidad en la concentración de la disolución y por tanto en la dosis añadida en el continente final (104).
- La presencia de un **sobrellenado no estandarizado** en los vehículos, comprendido entre el 5-22 % del volumen nominal en nuestro estudio (anexo Ia) y variable entre diferentes proveedores (121). Este sobrellenado introduce variabilidad en el volumen total de la preparación y en la concentración del fármaco, impactando en el tiempo de administración o en la dosis final recibida por el paciente.
- Fuentes de variabilidad introducidas en procesos diferentes a la preparación como son, en el proceso de **prescripción**, las variaciones en el peso del paciente que pueden afectar a la dosificación por peso o superficie corporal, o de la función renal que pueden afectar a la dosificación de antineoplásicos como el carboplatino o la variabilidad en la utilización de fórmulas para estimar la superficie corporal. Y en el proceso de **administración**, la variabilidad o la utilización de diferentes prácticas (manejo del volumen muerto y de la solución que se mantiene en el sistema de administración) o la variabilidad en la velocidad de administración de los equipos de infusión (58).

La variabilidad encontrada en el proceso de preparación, en función de su magnitud, relativa a la dosis que finalmente recibirá el paciente, puede llegar a condicionar la **respuesta clínica** al tratamiento (4,16).

Aunque nuestro estudio evidencia la presencia de variabilidad en la preparación de QT parenteral, también pone de manifiesto uno de los principales beneficios que aporta la tecnología implantada, en tanto que permite **cuantificar y conocer** de forma objetiva la variabilidad existente y por tanto la dosis de fármaco y volumen final preparados y **gestionar** esta variabilidad y los riesgos asociados de forma proactiva, bien reduciéndola a tiempo real durante el propio proceso de preparación (corrigiendo la dosificación según los resultados gravimétricos), bien estableciendo estrategias de mejora en el proceso dirigidas a minimizar la variabilidad o a reducir su impacto en el paciente. Así mismo, el *feed-back* que retorna el resultado gravimétrico es una herramienta de gran valor para el autoaprendizaje del preparador.

Características de los errores de preparación interceptados y factores de riesgo asociados

La integración de un control de calidad tecnológico cuali-cuantitativo en la preparación de QT soportado por un *software* tiene como principal objetivo interceptar EP a tiempo real y en fases tempranas del proceso. Al beneficio que esto supone en cuanto a seguridad del paciente, se le suman otros beneficios potenciales, como son la posibilidad de analizar, de forma retrospectiva, la prevalencia y características de los EP interceptados, gracias a la explotación estadística de los datos registrados, para después poder identificar factores de riesgo relacionados.

Así, pudimos conocer que la prevalencia global de EP en nuestra población (43,6 EP x 1000 preparaciones o 4,4%) se situaba por debajo del rango encontrado en la bibliografía. Autores como *Reece y cols.* (274) que también utilizaron métodos tecnológicos para interceptar EP, encontraron una prevalencia del 7,1%, aunque ellos incluyeron los errores de reconstitución, con un prevalencia en su estudio del 0,6% a diferencia de nuestro estudio.

Tal y como muestra la tabla 5.9, el riesgo de cometer un error cuantitativo en nuestro ámbito asistencial fue cuatro veces superior al riesgo de error cualitativo (34,7 vs 8,9 EP x 1000 preparaciones), ratio similar al encontrado por *Reece KM y cols.* (274) (RR= 4,6). La introducción de un control tecnológico cuantitativo como la gravimetría, permite interceptar errores de dosificación que pasarían desapercibidos por los métodos visuales y semicuantitativos, incrementando de forma importante la prevalencia de EP interceptados, a expensas de los EP cuantitativos. Así, los errores en la dosificación del fármaco fueron los más frecuentes (60,4%), seguidos de los errores en el volumen del vehículo (19,2%), de los errores en la selección del vehículo (14,7%) y por último de los errores en la selección de la especialidad de fármaco (5,7%).

En cuanto a su distribución temporal (figura 5.16) se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia mensual global de los EP, siendo esta incidencia mayor en los meses de julio (71,71 EP x 1000 preparaciones), abril (50,8 EP x 1000 preparaciones) y septiembre (47,14 EP x 1000 preparaciones) a expensas de un incremento de los EP en la dosificación de fármaco en el mes de julio, de un incremento

de EP en el volumen de vehículo en el mes de abril, y de la suma de los incrementos de los errores cualitativos y de dosificación de fármaco en septiembre.

La distribución de los EP a lo largo de los días de la semana (figura 5.17) fue homogénea de lunes a viernes (40-48 EP x 1000 preparaciones), reduciéndose a la mitad el sábado y con una prevalencia nula los domingos, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Otros autores han identificado como días de mayor riesgo el domingo (RR= 1,28; IC95% 1,11-1,47) y el lunes (RR= 1,25; IC95% 1,09-1,44). Esto puede estar relacionado con factores humanos que son más proclives a darse al inicio de la semana (como la presión asistencial) y la mayor presencia de trabajadores a tiempo parcial los domingos, en la institución de estudio, que determina una mayor variabilidad en la técnica de preparación y mayor riesgo de EP (279).

La distribución de los EP en función del turno de trabajo (figura 5.18) mostró una mayor prevalencia global de EP en el segundo turno de trabajo (de 10:30-12:59 h) debido, posiblemente, a la mayor carga asistencial existente en esta franja horaria, aunque la diferencia entre turnos no fue estadísticamente significativa. Otros autores también han encontrado resultados similares. Así, *Casado* (51) identifica la franja horaria de 9:30-13:00 h como la de mayor riesgo de error debido a una mayor intensidad de trabajo. Y *Deng y cols.* (279), apuntan a un mayor riesgo de error en el turno de mañana (de 07:00-15:00 h) respecto al de la tarde-noche, con un RR= 1,84 (IC95% 1,68-2,02). Estos autores justifican la menor prevalencia de error en el turno de noche por el menor número de interrupciones y la menor rotación de personal, que se traduce en una menor variabilidad en la técnica de preparación.

Nuestro estudio únicamente recogió los EP interceptados durante el proceso de preparación, no obstante, según la bibliografía, un porcentaje pequeño puede escapar a los sistemas de control de calidad establecidos durante la preparación y alcanzar fases más avanzadas del PFT. En este sentido, en el análisis de *Bateman y cols.* (27) de los 1979 EP en QT notificados en el Sistema Nacional de Notificación de Errores británico, el 10,25% se interceptaron fuera del proceso de preparación: el 3,6% durante la dispensación y el 6,7 % antes (6,3%), durante o después de la administración (0,4%).

En cuanto al sistema de identificación, los EP en nuestro estudio se interceptaron en su mayoría gracias al control tecnológico de forma pasiva (96%), tal y como se muestra en la figura 5.19, y en menor medida de forma activa mediante la validación técnica de enfermería (3%) y la validación técnica farmacéutica (1%). Esto pone de manifiesto que ambos profesionales siguen siendo imprescindibles para complementar a la tecnología, al interceptar EP que ésta no puede detectar (FN) o cuando ésta falla. En este sentido, la intervención humana fue más importante en la interceptación de EP cualitativos (entre el 14-21%) que en los EP cuantitativos, en la que fue casi nula debido a la limitación de los métodos visual y semicuantitativo para detectar errores de dosificación.

El subproceso en el cual se producen los EP depende de su naturaleza cualitativa o cuantitativa. Así, en la figura 5.20 se observa que los errores cualitativos fueron debidos entre un 39-47% a errores de acondicionamiento y en un 51-63% a errores en la selección de las especialidades farmacéuticas durante la elaboración. Por el contrario, los EP cuantitativos con origen en el acondicionamiento fueron muy poco frecuentes, originándose en su mayoría durante la elaboración.

Aunque existen causas específicas para cada tipo de EP, en la literatura se han identificado factores de riesgo comunes a todos ellos, entre las que caben destacar el **factor humano**, la causa de error más frecuente (27,117), y en menor medida los fallos asociada a la tecnología, como errores en los dispositivos empleados en la dosificación (jeringas, bombas volumétricas) o fallos del sistema informático (117). Así, la falta de conocimiento o información sobre el medicamento (117), los lapsus y despistes (117) o el grado de formación del trabajador que prepara (27,117) son causas comunes de los EP. En relación al grado formación, el estudio realizado por *Deng y cols.* (279) mostró que la preparación por un técnico incrementa el riesgo de error un 17% al ser comparado con un farmacéutico (RR=1,17; IC95% 1,04–1,32), aunque este mayor riesgo pudo ser debido a una mayor carga de trabajo del técnico.

Por otra parte, en la bibliografía se han identificado una serie de factores que contribuyen a incrementar el riesgo de error, entre los que se encuentran:

- Factores relacionados con el **ambiente de trabajo**, tales como interrupciones o distracciones (27,117).

- Factores relacionados con el **personal**, como la sobrecarga laboral (23,117,284), personal insuficiente (27,117,284) , falta de experiencia o capacitación insuficiente (117), personal no fijo o con una alta rotación de tareas (117).
- Una **política de seguridad** insuficiente, como la falta de normalización de procedimientos (117) o la ausencia de estrategias encaminadas a reducir el error en puntos de alto riesgo (27).
- Diseño inadecuado del **proceso de preparación** que potencia la aparición de EP (27).

Durante el estudio, se identificaron una serie de **limitaciones** que deben ser consideradas a la hora de interpretar los resultados.

En primer lugar, sólo se incluyeron los EP interceptados en el SF en las preparaciones elaboradas con ePASE®. Esto implica que desconocemos si hubo EP interceptados por enfermería en planta o en Hospital de Día (si bien estos EP no fueron reportados en el Sistema de Registro de la Calidad) y por tanto, la prevalencia de EP puede ser superior a la encontrada. Además, en nuestro estudio no incluimos los errores de reconstitución ni de caducidad de la disolución de fármaco reconstituida, ya que la versión implantada de ePASE® durante el estudio no incluía estas funcionalidades, por lo que no se encuentran representados todos los tipos de EP posibles.

En segundo lugar, la definición de error cualitativo en nuestro estudio puede no ser equivalente a la utilizada en otros estudios lo que dificulta la comparación de resultados. Así, en nuestro estudio la clasificación de error cualitativo se hizo en base al resultado del control de calidad tecnológico, basado en la lectura del código DM que verifica el CN del medicamento. En este sentido, los errores cualitativos incluyeron cualquier error en la especialidad farmacéutica del fármaco o vehículo, incluidos aquellos errores que derivan en un error cuantitativo (por ejemplo un vehículo con diferente capacidad nominal al prescrito).

Por último, debido a la valoración retrospectiva de los datos del control de calidad, no fue posible evaluar algunas de las características de los EP, como la causa del error y los factores contribuyentes. Al ser errores interceptados, que en su mayoría no alcanzaron al paciente, tampoco disponemos de datos de morbilidad real.

A continuación se discuten en detalle las características y factores de riesgo asociados a cada tipo de EP.

Errores cualitativos

El análisis de los errores cualitativos interceptados en nuestro entorno mediante lectura del código DM, reveló una muy baja prevalencia global. Los errores en la selección del vehículo, fueron tres veces más frecuentes que los de selección de la presentación de fármaco (7,6 vs 2,5 EP x 1000 preparaciones) debido, posiblemente, a la falta de estandarización de las presentaciones de vehículo en los EFT (que potencia los errores de acondicionamiento). A continuación se detallan las características y factores de riesgo relacionados con este tipo de errores.

A. Errores en la selección de la especialidad farmacéutica del vehículo

Según la literatura disponible, los errores en el componente del vehículo constituyen el 6% del total de EP interceptados (27) y tienen una prevalencia entre el 0,08-0,70% (23,26,279,280). No obstante, estos resultados no son comparables a los obtenidos en nuestro estudio ya que hacen referencia únicamente a errores en el componente del vehículo (es decir, de SF 0,9%, G 5% o GS). Sin embargo, nosotros incluimos como error cualitativo todos los EP interceptados mediante verificación de código DM (que corresponde en realidad a una verificación del CN y por tanto del medicamento) por lo que incluimos en esta categoría todos los errores en la selección de la especialidad (tanto los errores en el componente, como los errores en el volumen del vehículo). De los 49 errores interceptados, 12 implicaron un error en el componente del vehículo, con una prevalencia del 0,16%, dentro del intervalo encontrado en la bibliografía, aunque en el extremo inferior.

Por otra parte, 42 de los errores cualitativos, implicaron la selección de una especialidad de capacidad nominal diferente a la prescrita, derivando por tanto en un error cuantitativo. De éstos, el 40% implicaron una infradosificación, de forma que en 15 preparaciones el error se tradujo en una reducción del volumen a la mitad del prescrito y en 2 preparaciones a la quinta parte. En relación a las sobredosificaciones, 19 de ellas supusieron doblar el volumen prescrito, en 1 de ellas cuadruplicarlo, en 3 de

ellas quintuplicarlo y en 2 de ellas multiplicarlo por 10. En 5 preparaciones, el error en la selección del vehículo dio lugar a un error tanto en el componente como en el volumen nominal.

Es importante destacar, por tanto, que la verificación con DM también puede evitar errores cuantitativos, ya que comprueba el código nacional (CN) del medicamento seleccionado y alerta del error no sólo en la identidad de los componentes, sino también en la concentración y volumen, lo que podría derivar en un error de dosificación.

En cuanto a la distribución temporal de estos errores, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en su incidencia mensual, debido a su baja prevalencia, los meses de abril, septiembre y noviembre mostraron una incidencia mayor que el resto (0,90%, 0,80% y 0,94% respectivamente vs 0,20–0,68% el resto de meses). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de los días de la semana, aunque en los miércoles se observó una prevalencia mayor que el resto de los días (1,08% vs 0,33–0,68% y 0,00% los fines de semana). En cuanto a su distribución según el turno de trabajo, se observó una mayor prevalencia, aunque no significativa, en el segundo y tercer turno (en torno a 7,20 EP x 1000 preparaciones) 1,5 veces superior a la encontrada en el primer turno. La mayor prevalencia en el segundo turno pudo ser debida a la mayor carga asistencial asociada, y en el tercer turno, a la mayor proporción tratamientos acondicionados por técnicos de refuerzo en esta franja horaria, que al no ser personal habitual de la UOF, tenían más riesgo de cometer errores cualitativos en el acondicionamiento. En este tercer turno, pudo haber influido también el cansancio acumulado de la jornada laboral.

En cuanto a las consecuencias clínicas de estos errores, dos de los errores en el componente (16%) fueron incompatibles con la estabilidad del fármaco en solución (oxaliplatino en SF 0,9% y panitumumab en G 5%). Datos similares han sido reportados por otros autores, como *Limat S y cols.* (23) que en su estudio encontraron que el 12,5% (3 de 24) de los errores en el vehículo dieron lugar a incompatibilidades.

Respecto al impacto de los errores en la selección de vehículo que derivaron en errores cuantitativos, se identificaron 17 preparaciones en las que la concentración final del fármaco en solución estaba fuera del intervalo recomendado por ficha técnica.

En cuanto a los factores de riesgo, en nuestro estudio encontramos como principal factor el acondicionamiento por un técnico auxiliar de farmacia de refuerzo (no habitual) durante el final del turno 3 (14:30–15:00 h), factor que multiplicó el riesgo por 8,3; seguido de la preparación con un vehículo poco frecuente (volúmenes de 50 ó 1000 mL o bien G5% de 500 mL) por un/a enfermero/a con baja experiencia (< 1 año), factor que multiplicó el riesgo por 6. Ambos factores se encuentran relacionados con la formación y experiencia de los profesionales implicados (tanto del técnico auxiliar de farmacia que acondiciona como del enfermero que prepara) y con el cansancio y la falta de concentración al final de la jornada laboral. En este sentido, la falta de estandarización de los vehículos en los distintos EFT potencia el riesgo de error cuando el vehículo prescrito es poco común y el trabajador tiene poca experiencia, ya que por inercia tenderá a seleccionar vehículos más frecuentes.

Finalmente, la elaboración de preparaciones con SF 0,9% de 100-500 mL también fue un factor de riesgo estadísticamente significativo en nuestro estudio, que multiplicó el riesgo de error por 3. Estas presentaciones son las más frecuentes (junto con las de G5% 100 mL) y a menudo son acondicionadas en la misma batea con vehículos diferentes para un mismo EFT, lo que puede incrementar el riesgo de error de selección.

B. Errores en la selección de la especialidad del fármaco

Según la literatura, los errores cualitativos en la selección de la especialidad farmacéutica de antineoplásico tienen una prevalencia muy baja, situada entre el 0,23-0,29% cuando se utilizan métodos visuales de detección (285,286), y del 0,01-0,23% (266,279) cuando se utilizan sistemas de verificación basadas en los CB/DM, y que coinciden con los resultados encontrados en nuestro estudio (0,25%).

En cuanto a su distribución temporal, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en su incidencia mensual ni en su distribución según los días de la semana o el turno de trabajo, aunque se observó una disminución progresiva del riesgo de lunes a domingo, con valores máximos los lunes y nulos el fin de semana, y un mayor riesgo durante el segundo turno laboral (10:30–12:59 h). Así, los lunes presentaron un riesgo entre 1,5-5 veces superior al riesgo

encontrado de martes a viernes, debido posiblemente a factores más proclives a presentarse al inicio de semana (como la falta de concentración). En el segundo turno, se observó un riesgo de error 5,0 veces superior al del primer turno (08:00–10:29 h) y 2,3 veces superior al del tercer turno (13:00–15:29 h). Entre las causas probables, se encuentra la mayor carga asistencial de este turno frente a la del resto. Autores como *Casado A* (51) también han analizado la distribución temporal de los errores cualitativos, encontrado un mayor riesgo en el turno de mañana (9:30–13:00 h) respecto a la franja horaria de la tarde.

La mayor parte de estos errores (79%) fueron interceptados mediante verificación del código DM, mientras que el resto se interceptaron durante la verificación técnica de enfermería (15,8%) y farmacéutica (5,3%). El hecho de que ciertos errores no fueran interceptados durante la elaboración por el control tecnológico y llegaran hasta la validación farmacéutica, implica que, o bien la verificación del código DM no pudo realizarse (por incidencias tecnológicas y omisión voluntaria), o bien, como se ha comentado, fueron falsos negativos que se interceptaron en la validación farmacéutica.

En cuanto a su origen, el 37% fueron debidos a errores de acondicionamiento, y el 63% a errores en la selección de viales por enfermería durante la elaboración, lo que pone de manifiesto el riesgo asociado al acondicionamiento conjunto de las diferentes preparaciones de un EFT en la misma batea y a disponer en la línea de trabajo de diferentes viales.

En nuestro estudio, no analizamos las causas subyacentes a los errores detectados. No obstante, en el estudio de *Casado* (51) se identificó como causa principal el lapsus o despiste (79,8%), seguida de los errores del sistema (10,3%) y del desconocimiento del medicamento por parte del trabajador (9,9%).

Dado que todos los errores fueron interceptados, ninguno de ellos alcanzó al paciente, no obstante, los errores cualitativos en el antineoplásico tienen una gravedad potencial muy alta (107,109,287,288).

Los fármacos afectados principalmente por este tipo de errores fueron a aquellos con varias especialidades farmacéuticas disponibles, bien con diferentes dosis

nominales (bendamustina), o diferentes formulaciones (Doxorubicina Tedec[®] y Farmiblastina[®]); fármacos de uso frecuente que suelen formar parte del mismo tratamiento (levofolinato, 5-FU, irinotecan en EFT de cáncer de colon y ciclofosfamida y rituximab en el tratamiento de linfoma no Hodgkin) o con nombres similares (cisplatino y carboplatino). Estos patrones, han sido identificados también por otros autores, que han identificado como grupos de riesgo los platinos, taxanos y antraciclinas y los análogos de pirimidinas como el 5-FU (28,51,288).

La disponibilidad de especialidades farmacéuticas con diferentes concentraciones de un mismo fármaco es una práctica desaconsejada por diferentes organismos (16,32) y por tanto poco habitual, ya que puede llevar a errores de dosificación. En nuestro centro, el único antineoplásico con dos concentraciones diferentes era la citarabina (con una presentación de 500 mg y otra de 100 mg que tras reconstitución daban lugar a soluciones de 50 y 20 mg/mL respectivamente). La justificación radica en sus usos diferenciados, de forma que la presentación de 100 mg se utilizaba exclusivamente en la preparación para administración intratecal (dosis estándar de 40 mg). Aunque las concentraciones disponibles en el mercado para los diferentes antineoplásicos están cada vez más estandarizadas, todavía pueden encontrarse especialidades con diferentes concentraciones, como es el caso del cisplatino (0,5 mg/mL y 1 mg/mL), el docetaxel (20 mg/mL y 40 mg/mL) o el metotrexato (2,5 mg/mL, 25 mg/mL y 100 mg/mL). En este sentido, los cambios de proveedores por desabastecimiento u otro motivo, deben ir asociados a una estrategia encaminada a evitar errores en la dosificación (107,108) .

En algunos centros como el nuestro, se dispone de especialidades de diferentes dosis nominales para un mismo fármaco, pero con la misma concentración. De esta forma, al poder combinar dos especialidades diferentes para conseguir la dosis prescrita, se genera un menor desperdicio y se maximiza la eficiencia de la preparación. En este caso, un error de selección no entraña riesgo de error de dosificación. En nuestra UOF disponíamos de dos especialidades para la bendamustina (25 y 100 mg), el ipilimumab (50 y 200 mg), el metotrexato (50 mg y 5 g) y la trabectedina (0,25 mg y 1 mg).

Por otra parte, disponer de diferentes formulaciones (generalmente liposomales con menor riesgo de toxicidad o sin conservantes para administración intratecal) puede dar lugar a toxicidad inesperada en caso de intercambio con la presentación original, aunque

tengan una misma concentración. Este es el caso de las diferentes formulaciones de doxorubicina (liposomal pegilada y no pegilada), de la citarabina liposomal (que además presenta una concentración 4 veces inferior a la de la citarabina de 100 mg no liposomal).

Por otra parte, en nuestra institución, la preparación de tratamientos oncohematológicos se lleva a cabo por paciente (y no por lotes de fármaco), siguiendo las recomendaciones para la prevención de errores establecidas por diversos organismos (16,32). Ello implica que, en la misma batea, se acondiciona el material necesario para la elaboración de varias mezclas, lo que posibilita los errores de selección del vehículo y fármaco por despiste. Así mismo, la acumulación de restos de viales utilizados a lo largo del turno de trabajo, contribuye en gran medida a aumentar la prevalencia de este tipo de errores, tal y como exponen autores como *Gilbert y cols.* (289).

En cuanto al riesgo que entraña la denominación similar de los fármacos, conocidos en la literatura anglosajona como LASA (*Look-Alike Sound-Alike*), cabe decir que el intercambio accidental entre ellos puede tener consecuencias graves en el paciente, tal y como subraya *Müller* (290). En el año 2011, *Kovacic y cols.* (287) identificaron hasta 186 pares de antineoplásicos con potencial confusión, utilizando cuatro métodos distintos de cálculo de riesgo, y todos ellos coincidieron en señalar como LASAS los siguientes pares: carboplatino-cisplatino, doxorubicina-daunorubicina, vinblastina-vincristina y vinblastina-vinorelbina. Por lo que respecta a los platinos, cabe recordar que tienen formas de cálculo de dosis diferentes (cisplatino por m^2 y carboplatino mediante AUC), que las dosis de carboplatino suelen ser 10 veces superiores a las de cisplatino, y el margen terapéutico es especialmente estrecho en el cisplatino. En este sentido, las dosis estándar de carboplatino representan una sobredosificación si se administraran como cisplatino, dando lugar a nefrotoxicidad y neurotoxicidad graves, teniendo además en cuenta que la hidratación habitual que acompaña al cisplatino no se hubiera administrado. En cuanto a las antraciclinas, los intervalos de dosificación varían de forma importante entre los distintos fármacos, y que la sobredosificación en la dosis acumulada puede dar lugar a cardiotoxicidad irreversible. En cuanto a las vincas, cabe recordar que la dosis máxima de vincristina se establece en 2 mg, mientras que para vinblastina se sitúa entre 3,7-11,1 mg/m^2 y para vinorelbina entre 25-30 mg/m^2 , por lo que la confusión entre ellas puede tener consecuencias fatales (290).

La elaboración de fármacos poco habituales también puede ser un factor de riesgo relevante. Cuando el fármaco prescrito es relativamente nuevo o infrecuente, la inercia puede llevar a la selección errónea de una presentación más común, sobre todo si el fármaco prescrito tiene un nombre o envase similar a otro de uso frecuente.

La falta de experiencia y formación de los profesionales (técnicos que acondicionan y enfermeros/técnicos que preparan) ha sido señalada también como una de las causas de error en el proceso de preparación de mezclas parenterales (27,291). En nuestro país no existe ningún sistema de certificación para acreditar la formación específica del personal técnico que lleva a cabo la preparación de QT parenteral. Aunque cada institución suele asumir la formación del personal, factores como sustituciones de vacaciones o festivos por parte de personal menos adiestrado o la falta de actualización de conocimientos frente a una disciplina en continua evolución, puede crear un medio para que la falta de capacitación del personal facilite la aparición de EP (16).

Finalmente, en la literatura encontramos otros factores de riesgo para los errores en la selección de la especialidad del antineoplásico/fármaco de soporte, como son la falta de adherencia de los profesionales a los procedimientos estándar y la utilización de “atajos” (279); las distracciones e interrupciones, la fatiga y la sobrecarga de trabajo debido a la escasez de recursos, en el contexto de una actividad asistencial creciente (291), y un diseño incorrecto del flujo de trabajo o del proceso de preparación (27).

En nuestro estudio, de todos los factores explorados, los que demostraron ser estadísticamente significativos en el análisis multivariante fueron únicamente la coexistencia de varias especialidades para el mismo fármaco (con distintas dosis nominales o formulaciones) y la franja horaria de 12:30–13:00 h correspondiente al final del segundo turno, que multiplicaron el riesgo de EP cualitativo por 5,9 y 3,8 respectivamente.

Todo ello pone de relevancia la importancia de desarrollar estrategias preventivas para evitar el intercambio accidental. Entre las estrategias recomendadas por diversas organizaciones como GEDEFO o la ASHP (16,32), se encuentran:

- La utilización de criterios de seguridad enfocados a disminuir el riesgo de confusión a la hora de seleccionar el proveedor del medicamento más adecuado.
- La limitación en el número de especialidades disponibles para un mismo fármaco.
- El almacenaje en posiciones separadas en la estantería (tanto de especialidades farmacéuticas con nombres similares, como de diferentes concentraciones, dosis nominales o formulaciones).
- La incorporación de señales alertantes que avisen del posible riesgo de confusión (en el lugar de almacén y/o en la hoja de preparación).
- El despeje de la línea de trabajo antes de iniciar una nueva preparación, retirando todos los materiales utilizados previamente en el área para así evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.
- La formación y actualización permanente del personal implicado sobre los riesgos asociados a los medicamentos LASA, estrategias de gestión del riesgo existentes en la organización e información sobre medicamentos nuevos introducidos en la UOF.
- La implicación del paciente en su propia seguridad, animándole a preguntar sobre el medicamento si el aspecto de la preparación no es el esperado (287).

Errores cuantitativos

Los errores interceptados en el control gravimétrico fueron en su mayoría (76%) errores en la dosificación de antineoplásico/fármaco de soporte y en el 24 % restante, errores en el volumen del vehículo de la preparación. La prevalencia de error en la dosis de fármaco fue 3 veces superior a la prevalencia de error en el volumen de vehículo (26,3 vs 8,4 EP x 1000 preparaciones). Esta diferencia puede justificarse en que el volumen de disolución de fármaco debe medirse individualmente en cada preparación (y por tanto está sujeto a las fuentes de variabilidad comentadas para el método volumétrico), mientras que el volumen de vehículo generalmente es el que contiene la bolsa y no requiere de manipulación a no ser que el protocolo establezca la extracción de una pequeña cantidad antes de añadir el fármaco. A continuación, se detallan las características y factores de riesgo relacionados con este tipo de errores.

A. Errores en el volumen de vehículo preparado

Según la literatura, los errores en el volumen del vehículo, constituyen el 5,2% de todos los EP interceptados (27) y tienen una prevalencia del 0,07-0,59% (23,274,279,280). No obstante, esta prevalencia se refiere a los errores en la selección de la presentación que implican un volumen diferente al prescrito y que en nuestro estudio catalogamos como cualitativos, si se interceptaron mediante verificación del código DM o cuantitativos, si se interceptaron mediante el control gravimétrico. Así, en nuestro estudio identificamos 54 errores en la especialidad del vehículo que implicaron un volumen diferente, 42 en el control cualitativo y 12 en el cuantitativo, dando una prevalencia de 0,71% que se encuentra dentro del intervalo reportado en la bibliografía.

Además de este tipo de errores, nosotros también incluimos como error cuantitativo las desviaciones de volumen superiores al $\pm 20\%$, únicamente detectables mediante gravimetría. Estas desviaciones son fruto de la presencia de sobrellenado en los vehículos y del no seguimiento de las instrucciones en la Hoja de Preparación en cuanto a la retirada de volumen de vehículo previamente a la introducción del fármaco. En nuestro estudio, identificamos 52 errores cuantitativos de este tipo, estimando su prevalencia en 0,68%. Este tipo de errores, sin embargo, no se encuentran recogidos en

la bibliografía, por lo que desconocemos el LT establecido en otras instituciones y la prevalencia de estos errores en base al límite establecido.

El LT establecido en nuestro estudio ($\pm 20\%$), se consensuó con el equipo médico teniendo en cuenta el sobrellenado en los diferentes vehículos de forma que:

- Fuese lo suficientemente amplio como para minimizar la aparición de alertas de desviación no relevantes y lo suficientemente estrecho como para permitir discriminar entre diferentes volúmenes. La confusión entre especialidades de diferentes volúmenes implica una infradosificación del 43-94% cuando la especialidad escogida es de menor volumen que la prescrita o una sobredosificación del 76-1692 % cuando la presentación escogida es de mayor volumen (tablas 8.33 y 8.34 del anexo IVb).
- No impactase en la estabilidad del fármaco. Un sobrellenado del 20% implica una dilución de la concentración en un 16,6%; mientras que un infrallenado del 20% implica un incremento de la concentración en un 25%. Estas diferencias de concentración sólo afectan a antineoplásicos cuya estabilidad en solución depende de que la concentración se encuentre dentro de un rango definido. Éste es el caso del etopósido, cuya concentración recomendada es de 0,2–0,4 mg/mL, de forma que a concentraciones mayores de 0,4 mg/mL puede precipitar (292).
- No impactase de forma relevante en el tiempo de administración, ya que las modificaciones del volumen final de la preparación debido al sobrellenado del vehículo determinan un incremento en el tiempo de administración si se mantiene la velocidad prescrita. Teniendo en cuenta el volumen de vehículo prescrito y el tiempo de administración de las diferentes preparaciones en nuestra UOF (tabla 8.35, anexo IVc), un sobrellenado del 20% implicaría un aumento en el tiempo de administración ≤ 35 minutos en el 80% de los casos (tabla 8.36, anexo IVd).

El análisis de la distribución temporal de estos los errores, mostró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia mensual, siendo mayor en el mes de abril (1,8%) y menor en octubre (0,4%). La explicación puede encontrarse en que en abril la proporción de preparaciones de pequeño volumen (vehículo de 50 mL) fue mayor que en el resto de los meses (5,9 % vs 3,6-5,1% a excepción del mes de agosto con un 6,0%) y la proporción de preparaciones en las que por protocolo debía extraerse volumen de

vehículo antes de incorporar el fármaco también fue mayor (7,6% vs 2,0–6,0%). Ambos factores, como se explicará más adelante, son factores de riesgo para este tipo de error.

En cuanto a su distribución según los días de la semana, aunque no se observaron diferencias significativas, la prevalencia de los martes y jueves fue el doble que la encontrada los lunes, miércoles y viernes (1,2 % vs 0,5-0,6%). Los fines de semana, la prevalencia fue nula. La explicación radica en que los martes y jueves confluyen una elevada prevalencia de preparaciones de volumen de vehículo pequeño (5,7 y 7,7% vs 1,0, 2,7 y 6,7%) y de preparaciones en las que debe extraerse volumen de vehículo antes de añadir el fármaco (4,1 y 5,4 % vs 2,2, 2,3 y 5,3%). Los viernes también se caracterizaron por estos dos factores, pero creemos que la baja carga asistencial pudo mitigar su impacto negativo (media de 56 vs 74-88 preparaciones/ día).

Por lo que respecta a su distribución horaria, se encontró un mayor riesgo de error estadísticamente significativo en el segundo turno, donde la prevalencia fue 2,66 veces superior a la del primer turno y 1,65 veces superior a la del tercero. Estos resultados son coherentes con la existencia de una mayor presión asistencial en el segundo turno, como ya se ha comentado anteriormente.

La mayor parte de los errores implicaron a las especialidades de SF 0,9% de 50,100 y 500 mL, aunque el mayor riesgo relativo de error se encontró en las de 50 mL (de G 5% principalmente y de SF 0,9% también) y en las de SF 0,9% de 500 mL.

Todos los errores se interceptaron mediante control gravimétrico. En su origen, la mayoría (73,4%, n= 47) ocurrieron durante la elaboración y fueron debidos a desviaciones de protocolo (omisión de la retirada de volumen indicada en la Hoja de Preparación antes de adicionar el fármaco) o bien a la retirada de un volumen insuficiente (ya que el efecto de la retirada de volumen se ve mermada por la presencia de sobrellenado). El 18,8% (n= 12) fueron errores cualitativos (de especialidad errónea) que fueron detectados en el control gravimétrico. Estos errores, o bien fueron errores de acondicionamiento, o bien fueron debidos a la selección de una especialidad incorrecta de la batea por parte de la enfermera. Finalmente, un pequeño porcentaje (7,8%, n= 5), se debieron a un defecto de fabricación dando lugar a lotes con un sobrellenado superior al LT del 20% establecido y que afectaron a las especialidades de 50 mL.

Cabe destacar que, de los 12 errores en el acondicionamiento o selección del vehículo, 8 de ellos (66,7%) dieron alerta de error en el control cualitativo mediante verificación del código DM, no obstante, el preparador optó por validar de forma manual la presentación y continuar con la preparación hasta que se interceptó el error cuantitativo en el análisis gravimétrico. Creemos que este comportamiento está relacionado con la “fatiga electrónica” derivada de un exceso de alertas de error (verdaderas o no) potenciada por la dificultad en la lectura del DM en los vehículos.

En cuanto al signo de la desviación de volumen, el gran grueso de errores (94%) fueron sobredosificaciones. En este grupo encontramos dos tipos de errores con magnitudes diferentes. Por una parte, los debidos a la omisión o extracción de un volumen insuficiente antes de añadir el fármaco, así como a la presencia de lotes defectuosos (con sobrellenos > 20%), con una media de desviación de 34,8% (IC95% 31,9–37,6%). Y por otra parte, los errores originados por un error cualitativo en la selección de la especialidad de vehículo, no detectados previamente mediante la verificación con DM (quizá por omisión de este control), pero sí en el control gravimétrico, y que incurrieron en sobredosificación (8 de los 12 identificados). La magnitud de estas sobredosificaciones con origen en un error cualitativo en la especialidad fue mucho mayor, de forma que 5 de estos errores implicaron un volumen doble al prescrito, y los tres restantes un volumen triple, cuádruple y quíntuple al prescrito respectivamente. Sólo uno de ellos afectó a la estabilidad del fármaco, correspondiente a una preparación de levofolinato con una concentración final de 0,15 mg/mL, por debajo de la concentración recomendada en ficha técnica.

Por lo que se refiere a las infradosificaciones, estas fueron debidas a errores en el acondicionamiento o selección del vehículo, al escoger un vehículo con un volumen nominal un 50% inferior al prescrito en todos los casos. La estabilidad del fármaco en solución no se vio afectada.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a este tipo de error, no existe bibliografía disponible más allá de los factores implicados en los errores de acondicionamiento que se han explicado anteriormente.

En relación a los errores cuantitativos de vehículo no relacionados con errores en la especialidad farmacéutica escogida, en nuestro estudio encontramos como principal factor de riesgo tener que extraer volumen previamente a la adición del fármaco en vehículos con un volumen ≤ 500 mL (respecto a los de mayor capacidad), con un OR comprendido entre 16,5–112,9 en función del volumen nominal. Así, los vehículos de menor volumen nominal (50 mL) presentaron el mayor riesgo, con un OR= 112,9. En este sentido, los SF 0,9% o G5% de 50 mL, son los que mayor porcentaje relativo de sobrellenado contienen (cercano al 20%), con lo que pequeñas desviaciones pueden dar lugar a superar el LT del 20% establecido.

Otros factores de riesgo significativos fueron que el vehículo fuera SF 0,9%, la elaboración por personal de enfermería con experiencia < 1 año durante el final del segundo turno, que el volumen a extraer previo a la adición del fármaco fuera superior al 20% del volumen nominal de vehículo y la elaboración de preparaciones que requieren extracción de volumen en días de alta carga laboral (> 85 preparaciones/ día), con un OR de 5,9, 3,2, 3,1 y 2,2 respectivamente.

El hecho de que el SF 0,9% presente más riesgo de error cuantitativo que la G 5% y el GS, puede deberse a que el porcentaje de preparaciones en las cuales debe extraerse un determinado volumen por protocolo es mayor cuando el vehículo prescrito es SF 0,9% (13%, 10,5% y 9,7% para los volúmenes de 50, 500 y 100 mL frente al 1,2% para el SF 0,9% 250 mL y al 0,6% para la G5% de 250 mL). Así, para estas especialidades existe más riesgo de sobredosificación por omisión de la extracción de volumen. De la misma forma, en los días de alta carga laboral, la presión asistencial puede favorecer que se busque como “atajo” omitir la extracción de volumen de vehículo previamente a la adición del fármaco. Por otra parte, si el volumen a extraer es superior al 20% del volumen nominal del vehículo, la omisión de la extracción de volumen (si lo marca la Hoja de Preparación) derivará probablemente en un error cuantitativo, siendo mayor el riesgo cuanto menor es el volumen nominal del vehículo.

Finalmente, el mayor riesgo observado cuando elabora personal de enfermería con experiencia < 1 año durante el final del segundo turno, puede explicarse por factores relacionados con la falta de capacitación o desconocimiento y con el cansancio acumulado en el segundo turno, generalmente el de mayor carga asistencial.

El impacto clínico de los errores en el volumen de vehículo está relacionado con la modificación del **volumen total** de la preparación que afecta a la **concentración** del fármaco y su estabilidad en solución, así como al **tiempo de administración** y a la dosis recibida por el paciente, condicionando la respuesta clínica al tratamiento.

El Sistema ePASE[®], a través del control gravimétrico, permite conocer la dosis de fármaco preparada, el volumen real de vehículo (con sobrellenado) así como el volumen total de la preparación, e imprimir una segunda etiqueta con dosis, volúmenes y velocidad de administración actualizados, para una programación adecuada de administración en velocidad y tiempo y prevenir eventos adversos relacionados. De esta forma, cumple con las recomendaciones de la ISMP para reducir los riesgos asociados a la presencia de sobrellenado en los vehículos (58).

B. Errores en la dosis de fármaco preparada

Según la bibliografía disponible, la prevalencia de errores de dosificación en la preparación de QT detectados mediante gravimetría, presenta una gran variabilidad. Así, para el LT del $\pm 5\%$ se han descrito prevalencias entre el 0,6–6,4 % (42,293). La prevalencia de errores de dosificación en nuestro estudio, del 2,6% (o 26,3 EP x 1000 preparaciones) se encuentra dentro de este amplio intervalo. En comparación con nuestros resultados, *Pérez Ricard y cols.* (293) han encontrado una prevalencia muy baja, del 0,6%, lo que puede deberse a que el LT que establecieron para preparaciones de pequeño volumen ($\leq 2,5$ mL) fue de $\pm 7,5\%$ (en nuestro estudio, el 14,5% de los errores interceptados correspondieron a volúmenes de fármaco pequeños, para los que se mantuvo el mismo LT de $\pm 5\%$). Por el contrario, *Terkola y cols.* (42) han descrito prevalencias más elevadas al analizar la efectividad de un control gravimétrico asistido por un *software* en diez centros diferentes. En los tres centros que habían marcado un LT del $\pm 5\%$ encontraron prevalencias diferentes (6,3%, 8,7% y 16,4% respectivamente). La ampliación del LT, no siempre fue acompañado de una mejora sustancial de la prevalencia de error (el centro que marcó un LT del 6% obtuvo una prevalencia del 6,2%) y un LT inferior no siempre fue acompañado de peores resultados (el centro que estableció un LT del 3% obtuvo una prevalencia del 5,6%).

Cuando la técnica gravimétrica se utiliza para interceptar errores de dosificación en la preparación robotizada de QT, la prevalencia de EP es inferior a la de la preparación manual asistida por *software*, del 0,9% (197) y el 2,4% (196) para un LT del $\pm 4\%$ y del 1,1% para un LT del $\pm 10\%$ (281). Esto implica un menor riesgo de EP en la preparación robotizada respecto a la manual asistida por gravimetría.

La utilización de otras técnicas cuantitativas, como el análisis mediante HPLC, muestra prevalencias de error de dosificación del 7,7% para LT del $\pm 15\%$ (185).

Esta variabilidad encontrada, pone de manifiesto la estrecha relación entre la prevalencia de error y factores como la distribución de los distintos antineoplásicos en la población analizada, la técnica de preparación y grado de experiencia del trabajador y las prácticas de seguridad implementadas en la organización.

En cuanto a los patrones de distribución temporal, en nuestro estudio observamos un incremento repentino de los errores en el mes de julio, cuya prevalencia (5,3%) llegó a ser de dos a tres veces superior a la del resto de meses (1,6-2,9%). La razón estriba en la incorporación de nuevo personal en este mes, y por tanto, con menor experiencia. En cuanto a su distribución según los días de la semana, no se observó diferencia estadísticamente significativa. Y en cuanto su distribución horaria, a diferencia del resto de tipos de EP, el mayor riesgo se observó en el primer turno (08:00–10:29 h), con una prevalencia un 31% superior a la del segundo turno, un 13% superior a la del tercer turno y un 73% superior al riesgo durante el horario de atención continuada, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este hecho puede estar relacionado con factores personales asociados al inicio de jornada como una menor concentración.

Como es lógico, la casi totalidad de los errores de dosificación se identificaron gracias al control gravimétrico (98%) debido a las limitaciones del método visual y semicuantitativo. Aun así, 3 de los 201 errores fueron interceptados de forma activa por el enfermero/a o el farmacéutico, al constituir falsos negativos del control gravimétrico (filtrado de una suspensión, con una densidad, y por tanto una masa, similares a la de la suspensión no filtrada, pero con una concentración de fármaco muy inferior).

En cuanto la gravedad del error de dosificación cometido, el 79% de las preparaciones erróneas presentaron una desviación de dosis $\leq 10\%$; resultados que concuerdan con los observados por *Pérez Ricart y cols.* (293), que encontraron una proporción de errores con desviación absoluta de dosis $\leq 10\%$ del 74,3%. En nuestro estudio, la prevalencia de errores con una desviación absoluta del 10-20% fue del 0,4% y del 0,2% para una desviación absoluta $> 20\%$; ambas prevalencias ligeramente inferiores a las observadas por otros autores. Así, en el estudio multicéntrico de *Terkola y cols.* (42), la prevalencia de errores con una desviación absoluta del 10-20% osciló entre centros en un 0,5–5,0%, y la de errores con una desviación absoluta $>20\%$ entre un 0,2-1,3%; lo que pone de manifiesto, una vez más, la gran variabilidad existente.

Las mayores tasas de error de dosificación se encontraron en preparaciones de pequeño volumen (azacitidina, brentuximab, bortezomib, citarabina, fludarabina, MESNA, metotrexato y temsirolimus). Cabe recordar que un menor volumen implica mayor variabilidad en la dosificación y un mayor riesgo de error cuantitativo, tal y como se ha explicado previamente. A ello, se le suma la ausencia en el mercado de jeringas con la precisión adecuada para manipular volúmenes pequeños, la selección de jeringas de volumen nominal inadecuado para el volumen objetivo a medir o bien una técnica incorrecta de manipulación.

Estos resultados también han sido obtenidos por otros autores (42,56,293). Así *Terkola y cols.* (42) identifican que el riesgo de error de dosificación desciende progresivamente hasta quedar prácticamente anulado cuando la dosis a preparar se incrementaba de 1000 mg a más de 3000 mg. Por otra parte, *Carrez y cols.* (45) encontraron que el riesgo de desviación superior a $\pm 5\%$ fue menor en las preparaciones con mayor ratio de volumen fármaco/vehículo, con un OR de 0,11 (IC 95% 0,02–0,49).

La forma de abordar la mayor prevalencia de error en las preparaciones de pequeño volumen difiere según centros. Algunos autores optan por incrementar el valor del LT, es decir, asignar una “**tolerancia extendida**” a este tipo de preparaciones, manteniendo un LT inferior para las preparaciones de mayor volumen, con el objetivo de disminuir las alertas de EP. Así, en la literatura podemos encontrar LT para el control gravimétrico del 7,5% (39,196), de entre el 4-10% en función del fármaco (26) y en algunos casos, incluso de hasta el 30% (42).

Otros autores, proponen definir LT diferentes para cada antineoplásico, en base a la desviación de estándar de la media del error gravimétrico cometido en la práctica asistencial, considerando errores desviaciones $\geq 2SD$. Aplicando este criterio, *Marchiori* (294) encontró en su estudio un 5,3% de no conformidades.

La extensión de LT hasta el 10% está basada en la máxima variabilidad permitida por las agencias reguladoras y recomendaciones de distintos organismos. Así, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), según la definición de bioequivalencia, establece que el intervalo de confianza del 90% del AUC (área bajo la curva) entre dos tratamientos debe estar dentro del rango del 90-111% para que dos fármacos de margen terapéutico estrecho, como son los antineoplásicos, sean considerados bioequivalentes (295). La Farmacopea Europea, en el capítulo 2.9.4.0 *Uniformity of dosage units* (296), establece una desviación máxima del 15% en la dosificación de fármaco en solución acondicionado en un vehículo individual, como sería el caso de la QT parenteral. Y la Farmacopea Alemana en la monografía V.5.2 “*Uniformity of Single Dose Drugs*” determina que, para las preparaciones parenterales, la desviación de dosis del fármaco debe situarse entre $\pm 10\%$ y $\pm 15\%$ para dosis ≥ 40 mg y < 40 mg respectivamente (297).

Por otra parte, estrategias de estandarización en la dosificación de antineoplásicos que se utilizan actualmente, como el *Dose Banding* (298–300), permiten desviaciones $>5\%$ para los fármacos antineoplásicos. Así, la guía publicada por el *National Health Service* inglés (NHS) junto con el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (301) establece un LT entre el 3-6% (203) y la *Hematology/Oncology Pharmacy Association* (HOPA) americana (302) recomienda para esta práctica un LT del 5-10%. Estos límites están basados en las siguientes premisas:

- La existencia de estudios farmacocinéticos que demuestran la similitud de la exposición del organismo al fármaco (área bajo la curva o AUC) entre dosis individualizadas y dosis estandarizadas para un límite inferior al 10% (303).
- El método por el cual se selecciona la dosis terapéutica en los ensayos clínicos Fase I. Así las dosis terapéuticas identificadas en los ensayos están basadas en la máxima dosis tolerable. Esta dosis, se establecen en los ensayos Fase I mediante escalado de dosis $\geq 25\%$. Una vez identificada la dosis máxima tolerable se propone la dosis correspondiente al escalón anterior para ser evaluada en los ensayos Fase II (304).

- En la práctica asistencial, los ajustes de dosis según recomendación de la Fichas Técnica suponen modificaciones de dosis entre el 25-30%.
- En los ensayos clínicos, sólo es reconocida como desviación mayor de protocolo una diferencia superior al $\pm 10\%$ respecto a la dosis prescrita (305).
- El efecto en el AUC de desviaciones de dosis $< 10\%$ se ve eclipsada por el grado de variabilidad farmacocinética interindividual que en última instancia determina la exposición sistémica al fármaco (306).

Así mismo el LT que recomiendan las distintas guías se amplía al 10% en el caso de los **anticuerpos monoclonales** (301,302). Esto es debido a que estos fármacos tienen un amplio margen terapéutico (se han testado en un rango amplio de dosis y en algunos casos no se ha llegado a la dosis máxima tolerable, como en el nivolumab (307) e ipilimumab (308)); y por otro lado, a la elevada variabilidad interindividual en su farmacocinética (309,310). Estas características, justifican la ampliación del LT sin poner en riesgo la seguridad del paciente y la efectividad del tratamiento.

Por todo lo expuesto, parece razonable que en algunos casos pueda extenderse el LT al 10%, no obstante, consideramos que LT mayores no están soportados por la bibliografía. Además, la presencia de una variabilidad tan elevada como para tener que aumentar el LT por encima del 10% puede implicar la existencia de fuentes sistemáticas de error, por lo creemos más adecuado abordar esta variabilidad mediante la investigación de las causas que la provocan y el establecimiento de acciones correctivas.

En cuanto los factores de riesgo asociados a los errores de dosificación, en nuestro estudio identificamos como factor principal un volumen de disolución de fármaco prescrito $\leq 10,00$ mL, de forma que, cuanto menor fue el volumen objetivo, mayor fue el riesgo asociado. Así, los volúmenes $< 1,00$ mL presentaron el mayor riesgo, con un OR= 14,8, y los volúmenes de 5,01-10,00 mL, el menor, con un OR= 4,5.

Otros factores de riesgo identificados fueron, de mayor a menor impacto, la elaboración de preparaciones con taxanos por personal con experiencia en preparación de QT inferior a 1 año (OR= 2,9); la preparación en la media hora final de los turnos 1 y 3 (OR= 2,4); un volumen de disolución de fármaco prescrito con decimales (OR= 2,3) y finalmente, una experiencia en preparación de QT inferior a 1 año (OR de 1,5).

Como se ha comentado, los taxanos, debido a su elevada viscosidad presentan una manipulación difícil que requiere de mayor fuerza para poder extraer la solución del vial y adicinarla al vehículo. La experiencia permite aprender a manipularlos mejor, de ahí que el riesgo de infradosificación inherente a los taxanos (en el análisis univariante un OR= 1,95) se vea incrementado en un 50% si el profesional carece de experiencia.

En cuanto al mayor riesgo observado en la media hora final del turno de trabajo, éste puede explicarse por el cansancio acumulado que deriva en una mayor imprecisión en las medidas volumétricas tomadas.

Por otra parte, cuando el volumen prescrito presenta decimales, las aproximaciones que puedan hacerse al medir el volumen con la jeringa, aumentan la variabilidad inherente al método volumétrico y con ello el riesgo de error de dosificación. Cabe recordar que las jeringas de 1 y 2,5 mL tienen una precisión de 0,1 mL, las de 5 y 10 mL de 0,2 mL, mientras que jeringas de capacidades mayores no ajustan a decimales. En nuestra UOF, trabajamos con un decimal en la dosis y volumen de fármaco prescrito. En nuestro estudio, en el 38% de las preparaciones el volumen prescrito de fármaco tenía una cifra decimal, y de ellas, el 60% eran volúmenes >10 mL, que deben medirse con jeringas de 20 y 50 mL que carecen de esta precisión decimal.

Aparte de los factores de riesgo encontrados en nuestro estudio, en la bibliografía se han identificado otras variables asociadas a los errores de dosificación. Así, la selección de una jeringa con capacidad nominal inapropiada puede incrementar el riesgo de error. Cabe recordar que cuando el volumen a expeler (VE) es inferior a la mitad de la capacidad nominal de una jeringa, la desviación de volumen permitida es mayor del 4% (para jeringas con capacidad nominal ≥ 5 mL) o del 5% para jeringas con capacidad nominal < 5 mL) (54). En este sentido, es importante seleccionar la jeringa con menor volumen nominal apropiada para el volumen de disolución a medir, ya que la precisión y reproducibilidad disminuyen cuando el tamaño de la jeringa aumenta (311).

La utilización de varias jeringas para alcanzar la dosis total, puede ser un factor de riesgo de infra o sobredosificación, al ser más fácil cometer errores de cálculo al tener que recordar y sumar mentalmente los volúmenes parciales que han sido inyectados

para conseguir la dosis total (289). Por el mismo motivo, la utilización de más de un vial para la preparación también ha sido identificado como factor de riesgo (23).

En este sentido, entre las limitaciones relevantes en el análisis de los factores de riesgo asociados a los errores en la dosis de fármaco, cabe destacar no haber analizado el impacto de variables como el número y capacidad nominal de las jeringas utilizadas para medir el volumen de disolución de fármaco a adicionar en cada preparación, ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo, este dato no fue recogido.

Las características del contenedor final también pueden influir en la aparición de errores cuantitativos, siendo mayor el riesgo cuando el fármaco se prepara en jeringa en vez de en vehículo (56), aspecto que también hemos constatado en nuestro estudio, con un OR de error de dosificación para las preparaciones acondicionadas en jeringa de 6,3 en el análisis univariante. No obstante, ésta puede ser una variable de confusión, ya que este tipo de contenedor suele utilizarse para pequeños volúmenes de fármaco a administrar (vía subcutánea) y como ya se ha comentado, un volumen pequeño es el principal factor de riesgo para la aparición de errores cuantitativos.

La utilización de especialidades farmacéuticas en polvo, que requieren de reconstitución previa, es otro de los factores de riesgo identificados en la bibliografía (23). La regulación vigente permite desviaciones de hasta un 15% en el contenido de polvo de los viales (o dosis de fármaco) con el objetivo de facilitar la manipulación de éste. Este sobrellenado, sin embargo, puede dar lugar a errores de dosificación si el vial no es reconstituido de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, lo que debe ser tenido en cuenta durante el proceso de elaboración (104).

Finalmente, también se han identificado en la literatura factores protectores frente a este tipo de EP. Entre ellos cabe destacar la experiencia del personal implicado y la frecuencia de preparación. Así, cuando la frecuencia de un fármaco individual supera el 5% del total de las preparaciones (equivalente a 500 preparaciones en 10000) el riesgo de superar el LT establecido se reduce progresivamente hasta llegar tasas muy bajas cuando la frecuencia de preparación supera el 15 % del total de preparaciones (42).

6.3.2. Impacto en la seguridad del trabajador

El Sistema ePASE[®] permite conocer el tiempo acumulado de exposición de cada preparador a los fármacos peligrosos para un período determinado, gracias al sistema de acceso restringido por usuario y al registro electrónico de actividad. De esta forma, permite gestionar la exposición laboral a estos fármacos de forma proactiva e individualizada en cada trabajador con el objetivo de reducir el riesgo derivado de la exposición crónica.

El análisis de los tiempos de exposición en nuestra UOF, mostró una elevada variabilidad entre preparadores, tanto en el tiempo acumulado de trabajo en el interior de la CSB-II, como en el tiempo dedicado exclusivamente a la preparación de fármacos peligrosos (tiempo de exposición). Esta variabilidad pudo estar, en parte, potenciada por el grado de utilización del Sistema ePASE[®] por cada trabajador, de forma que el tiempo trabajado sin soporte tecnológico no computó en el tiempo de exposición y pudo estar infraestimado.

Así mismo, esta variabilidad encontrada obliga al replanteamiento del sistema de rotación establecido en el equipo de enfermería para la preparación parenteral de QT con el objetivo de igualar el riesgo de exposición entre trabajadores.

Tal como se muestra en los resultados de la tabla 5.12, la preparación de fármacos peligrosos ocupó el 47% de tiempo total de trabajo en la CSB-II, y la de fármacos no peligrosos un 13%. El 39% restante, fue tiempo dedicado a tareas tales como la recogida de la bateas de la esclusa, búsqueda de restos de viales a utilizar en la preparación, validación del material acondicionado, preparación de la superficie de trabajo, acondicionamiento de las preparaciones una vez elaboradas para su dispensación, cierre de la bolsa de restos de viales utilizados, firma de la etiqueta de la preparación, firma y anotación de incidencias en la Hoja de Preparación, anotación del volumen disponible en cada resto de vial y colocación del tratamiento preparado de nuevo en la esclusa.

La media diaria del tiempo de exposición a fármacos peligrosos osciló entre 0,10-0,95 h/día en función del trabajador, no obstante, pudo estar infraestimado por el método utilizado para medir esta exposición, equivalente al tiempo de preparación

comprendido entre la selección de la preparación o la aparición de la preparación en la pantalla de ePASE® (inicio de la preparación) y la aceptación del resultado del control gravimétrico del fármaco (final de la preparación). En algunas ocasiones la exposición comienza antes del inicio de la preparación con ePASE®, por ejemplo si se reconstituye un vial liofilizado previamente.

Es relevante mencionar en este punto el impacto de la ubicación del *hardware* en la seguridad del trabajador y su relación con el riesgo de contaminación cruzada. En nuestra UOF, tanto el lector de DM como la balanza de precisión se colocaron en el interior de la CSB-II, pero la pantalla del ordenador se ubicó fuera, debido a la limitación de espacio en la zona de trabajo. Como consecuencia, durante la preparación, se traspasa el flujo laminar vertical para poder interactuar con ella, con el consiguiente riesgo de contaminación cruzada y contaminación microbiológica.

A pesar de que el *hardware* es sometido a la misma rutina de desinfección que las paredes interiores de la CSB-II, la superficie irregular y los recovecos del lector, balanza y pantalla dificultan su limpieza. Además, durante en el período del estudio, todavía no se había incorporado el uso de sistemas cerrados en la preparación de QT parenteral (introducidos a mediados del año 2014), por lo que el riesgo de exposición y contaminación cruzada era mayor al actual. En este sentido, diversos estudios, han puesto de manifiesto la presencia de trazas de agentes antineoplásicos en el interior y fuera de las CSB-II (129–137), que pueden derivar en exposición biológica, tal y como demuestran algunos autores que han detectado citostáticos en la orina de los preparadores (138,139).

Con el fin de reducir al máximo este riesgo, diversos proveedores han desarrollado sistemas de soporte en los que la pantalla del ordenador se encuentra integrada dentro de la CSB, de forma que el preparador pueda trabajar dentro de la CSB-II en todo momento, sin atravesar el flujo de aire vertical (40,186).

Frente al riesgo de exposición y de contaminación cruzada de fármacos peligrosos en la preparación manual de QT, la preparación robotizada parece tener un impacto positivo en la seguridad del trabajador al limitar el contacto con los fármacos peligrosos. No obstante, la evidencia científica al respecto es limitada, ya que sólo se

dispone de dos estudios que evalúan el impacto de estos sistemas en la exposición ocupacional. Estos trabajos han demostrado la ausencia de trazas de agentes citotóxicos en orina de los trabajadores y en el aire durante la preparación robotizada (177) y una reducción en la contaminación de superficies entre la preparación manual en CSB-II y la preparación robotizada, de forma que en el estudio de *Schierl R y cols.* (176) el número de muestras de superficies contaminadas con ciclofosfamida se redujo del 70 al 15%. Pero también pusieron de manifiesto la relación entre la metodología de trabajo y el grado de contaminación e identificaron prácticas que incrementaban el riesgo de contaminación de la preparación final, como la falta de limpieza de la superficie de los viales introducidos en el robot.

Finalmente, como principal limitación del estudio cabe destacar que únicamente se han mostrado los tiempos de exposición para la preparación asistida con ePASE®. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en nuestra UOF, aproximadamente un 30% de las preparaciones de QT parenteral, se elaboran sin soporte electrónico (bien porque se preparan en la CSB-II de refuerzo, que carece del Sistema ePASE®, o bien por alguna incidencia tecnológica que impide realizar el control de calidad tecnológico). Por este motivo, nuestros resultados de exposición a fármacos peligrosos pueden estar infraestimados.

6.4. VALOR AÑADIDO APORTADO POR LA TECNOLOGÍA A LA CALIDAD DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

6.4.1. Efectividad y eficiencia del control de calidad tecnológico en comparación con el control de calidad estándar

Los EP de QT ocurren frecuentemente en el ámbito sanitario, incluso en instituciones con una fuerte cultura de seguridad como la nuestra. La aplicación de la tecnología al proceso de la preparación de QT aporta valor y beneficios potenciales, debido a la interceptación de EP. Sin embargo, también representa una importante inversión económica, de tiempo y recursos humanos, que hace necesario analizar la relación coste-efectividad de la tecnología.

Gracias a la realización de un estudio aleatorizado de efectividad-seguridad comparada, identificamos que el control de calidad en la preparación asistida (que incluye un control tecnológico -basado en la verificación del código DM de las especialidades farmacéuticas utilizadas y en el control gravimétrico-) dobló la capacidad de interceptar EP con respecto al control de calidad estándar en la preparación no asistida (basado en verificación visual y control semicuantitativo) con un RR global de 2,60 (IC 95% 1,84-3,65). La mayor diferencia de efectividad se encontró entre el control gravimétrico y el control semicuantitativo a la hora de interceptar errores en la dosis de fármaco; y la menor diferencia de efectividad, entre la verificación mediante lectura del DM y la verificación visual a la hora de interceptar errores cualitativos en las especialidades farmacéuticas utilizadas de antineoplásico/ fármaco de soporte, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la evaluación económica de coste-efectividad, basada en los costes sanitarios directos, la preparación de QT parenteral asistida por ePASE® supuso un coste adicional de 25,92–33,64 € por EP adicional interceptado frente a la preparación no asistida, para un horizonte temporal de 15 años.

Al centrarse en el estudio principal de efectividad-seguridad comparada, la superioridad del control tecnológico, fue patente independientemente del tipo de control (cualitativo o cuantitativo) o del componente afectado (fármaco o vehículo), a

excepción del control cualitativo de la especialidad de fármaco utilizada, como ya se ha comentado.

En cuanto al control cualitativo global, la verificación de las especialidades mediante lectura del DM resultó en un incremento en la tasa de interceptación de EP cualitativos de un 74% en comparación con el control visual estándar (RR= 1,74). Este incremento fue debido, principalmente, a expensas de errores de selección de vehículo, donde el control tecnológico dobló la efectividad del control estándar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de interceptación de errores cualitativos de fármaco, aunque fue ligeramente superior a favor de la verificación con DM. La baja prevalencia de errores en la selección del fármaco ligado a las múltiples verificaciones durante el proceso de preparación para interceptar este tipo de error en ambos grupos de estudio (debido a su potencial gravedad) explica la ausencia de diferencias encontrada.

El tipo de error que fue interceptado de forma más efectiva por la tecnología fue el error cuantitativo. En este sentido, el control de calidad en el grupo experimental (gravimetría) mostró un mayor potencial para interceptar errores cuantitativos que el control de calidad del grupo control (basado en métodos semicuantitativos), con un RR global (para interceptar errores en el volumen de vehículo y de dosis de fármaco) de 3,82. Este hecho pone de manifiesto una infradetección de errores cuantitativos en el grupo control, ya que el sobrellenado de las bolsas de vehículo no puede apreciarse mediante el método semicuantitativo, ni tampoco variaciones mínimas en el volumen de fármaco adicionado. En nuestro estudio no pudimos calcular el RR asociado a la mayor capacidad de interceptación de EP cuantitativos en el volumen de vehículo de la gravimetría vs control semicuantitativo, debido a que el número de errores de este tipo interceptados en el grupo control fue nulo. Respecto a los errores en la dosis de fármaco, la gravimetría presentó una capacidad para interceptarlos 3,44 veces superior a la del método semicuantitativo.

Reece y cols. (26) también evaluaron un control de calidad tecnológico asistido por un *software* para la preparación de QT basado en la verificación mediante CB de los viales y vehículos utilizados y en el control gravimétrico de la dosis de fármaco preparada (BD Cato®) frente a un control de calidad estándar. En su estudio,

encontraron un RR a favor de la verificación del CB para interceptar EP cualitativos (de vehículo y fármaco) de 52,76, muy superior al encontrado en nuestro estudio (1,74) y un RR a favor de la gravimetría para interceptar EP en la dosis de fármaco de 359,36, también muy superior al RR encontrado en nuestro estudio (3,44). Estos RR tan elevados se justifican por la baja prevalencia de error autoreportado en el grupo control de su estudio (0,03% de errores cualitativos frente al 0,90% en nuestro estudio y 0,01% de errores en la dosis de fármaco, frente al 0,62% en nuestro estudio). La prevalencia de error en el grupo experimental fue similar a la encontrada en nuestro estudio para los errores cualitativos (1,32 % vs 1,56% en nuestro estudio) y 2,4 veces superior para los errores en la dosis de fármaco (5,03% vs 2,13%). Esta disparidad en las prevalencias de error, sobre todo en el grupo control, puede ser debida una infranotificación de errores en el estudio de *Reece y cols.*, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo en el que la recogida de información sobre los EP interceptados en el grupo control se hizo mediante autonotificación. Además, como se ha comentado en otras ocasiones, las prevalencias de EP dependen de numerosos factores, entre los que se encuentran la técnica de preparación, grado de experiencia del trabajador y las prácticas de seguridad implementadas en la organización.

El cálculo del NND en nuestro estudio indicó que es necesario elaborar 42 preparaciones de QT parenteral con ePASE[®] para interceptar un EP adicional (de cualquier tipo: cuali/cuantitativo, de vehículo/fármaco) en el grupo de preparación asistida frente a la no asistida, 66 preparaciones para interceptar un error adicional en la dosis de fármaco, 147 para interceptar un error adicional en la selección del vehículo y 329 para interceptar un error adicional en el volumen del vehículo.

Respecto al impacto económico de la tecnología, el análisis del consumo de recursos mostró que la preparación de QT parenteral asistida por ePASE[®] supuso un coste adicional respecto a la preparación no asistida de 811,06 €/1000 preparaciones para un horizonte temporal de 5 meses, y de 624,92-811,06 €/1000 preparaciones para una horizonte temporal de 15 años, en función de la tasa de descuento anual aplicada en el cálculo, del 0-5%. Es decir, la preparación asistida por ePASE[®] implicó un coste adicional por preparación comprendido entre 0,62-0,81 €.

La inversión inicial relacionada con la adquisición y la implementación de la tecnología, en torno a los 23850 €, representó entre el 12,1-16,6% de los costes totales imputados al grupo experimental, en función de horizonte temporal y de la tasa anual de descuento aplicada. Estos costes fueron, sin embargo, muy inferiores a los de la preparación robotizada, con un coste total de adquisición en torno a los 600000 € y un contrato de uso anual de 66000 €/año (282).

Entre los costes variables imputados únicamente al grupo de experimental, fue notable el tiempo empleado en el reetiquetado de las bolsas de vehículo y los viales con DM, debido a que, como ya se ha comentado, en el momento del estudio, la mayoría de las especialidades farmacéuticas carecían de DM en el embalaje primario. Este tiempo supuso un 8,7% de los costes variables en el grupo experimental.

Otros costes variables de especial relevancia, fueron los costes de elaboración de las preparaciones, imputados a ambos grupos de estudio, que supusieron el 73,8% de los costes variables en el grupo de preparación con ePASE® y el total de los costes imputados (100%) en el grupo de preparación no asistida.

Los costes de elaboración fueron superiores en el grupo experimental. La mediana del tiempo de elaboración por preparación fue 47 segundos (0,78 minutos) mayor en la preparación con ePASE®, lo que resulta coherente con el incremento de pasos que supone la integración del control tecnológico durante la preparación y por tanto con el aumento de la carga de trabajo. De estos 47 segundos, el control tecnológico supuso 29 segundos, equivalentes al 10-18% del tiempo de elaboración por preparación.

Este hecho también lo han constatado otros autores, pero para la preparación con sistemas robotizados, que también incluye un control tecnológico, donde el incremento fue de 1,22 minutos/ preparación, en el estudio de *Masini y cols.* (282) o 3,45 minutos en el estudio de *Seeger y cols.* (276), lo que supuso un incremento del tiempo de preparación manual en un 47%. En este sentido, la preparación robotizada puede llegar a alcanzar velocidades de trabajo elevadas en situaciones concretas (600 preparaciones por hora cuando el volumen objetivo es pequeño (< 12 mL) pero esta velocidad se ve drásticamente reducida al incrementar el volumen de las preparaciones, si se requiere la reconstitución de viales, en función del tipo de acondicionamiento (por ejemplo los

infusores requieren un mayor tiempo de preparación) o el número de jeringas utilizadas. Estrategias como la reconstitución previa de los viales liofilizados o la agrupación de preparaciones del mismo fármaco en lotes permiten optimizar esta velocidad (195,196).

Por el contrario, en el ámbito de la preparación manual asistida por un *software*, *Reece y cols.* (26) encontraron un descenso del 34% del tiempo de técnico y un 37% del tiempo de validación del farmacéutico; *Speth y cols.* (193) una reducción en el 34% en el tiempo de elaboración de QT y *Roberts y cols.* (44) un descenso de 86 segundos en la media de tiempo de elaboración/preparación y de 26 segundos en la media del tiempo de validación/preparación.

Reece y cols. (26) estimaron un ahorro anual de 110628 \$ en costes sanitarios directos, derivados de la reducción del tiempo de preparación y validación farmacéutica.

Los motivos con los que explican estos autores la reducción encontrada en el tiempo de preparación es que el *software* guía y muestra los pasos a seguir, por lo que el preparador ya no emplea tiempo en cálculos volumétricos, transcripción manual del lote de los viales utilizados o cálculos de fechas de caducidad, ya que el programa realiza estos cálculos de forma automática. Por el contrario, en nuestro estudio, aunque la preparación no estuviera asistida por ePASE[®], en la Hoja de Preparación en papel también se muestran los cálculos del método volumétrico, así como los lotes a utilizar, y el preparador no debe hacerlos de forma manual, de ahí que no encontráramos un descenso en el tiempo de preparación. La reducción observada en el tiempo de validación farmacéutica, fue debido a la disminución de pasos en el proceso de verificación de las preparaciones gracias a la posibilidad de televalidación de imágenes generadas durante proceso en el sistema de soporte utilizado en estos estudios.

Diversos autores han constatado, además, la existencia de una curva de aprendizaje en la aplicación del control de calidad tecnológico, de forma que en primer lugar los tiempos aumentan, pero a largo plazo disminuyen a medida que el preparador se adapta y automatiza los diferentes pasos de la preparación asistida (26,44).

En nuestro estudio, no evaluamos el impacto de la preparación asistida en el tiempo de validación farmacéutica, ya que continuó haciéndose de la forma habitual (igual que

en la preparación no asistida). Sin embargo, la validación en este caso también incluía la verificación de las alertas de error emitidas por el Sistema ePASE[®], bien durante la preparación (si el enfermero/a lo solicitaba para continuar) o tras la preparación (si el enfermero/a apuntaba en la Hoja de Preparación las alertas no corregidas durante la elaboración por considerarlas falsos positivos, para su verificación por el farmacéutico). Por tanto, creemos que la mediana del tiempo de validación farmacéutica pudo haber sido superior en el grupo experimental.

Por otro lado, la preparación de QT asistida permitió ahorrar 2759 € en los 96 días laborales del estudio, al evitar la reelaboración por interceptación temprana de errores cualitativos de preparación. De no haber sido interceptados antes de la preparación, ésta se hubiera tenido que volver a preparar al contener un fármaco o vehículo incorrecto. De forma similar a nuestro estudio, autores como *Speth SL y cols.* (193) han estimado un ahorro de 30000 \$ tras 12 meses de implantación de un sistema electrónico de soporte a la preparación debido a costes de reelaboración evitados.

Los costes evitados por reelaboración no aparecen en los EP cuantitativos, ya que en este caso, el EP fue detectado tras ser cometido y sólo quedó solventarlo (añadiendo más volumen en el caso de infradosificación o repitiendo la preparación en caso de sobredosificación por encima del LT). Los costes de resolución de EP cuantitativos tuvieron un impacto mínimo y fueron un 65% superior en el grupo de preparación asistida debido a su mayor capacidad de interceptación de error.

Cabe destacar que los costes y ahorros asociados a la resolución y reelaboración de preparaciones erróneas son altamente variables y dependen de la prevalencia de error y del coste de la preparación afectada. En nuestro estudio, la mediana del coste por preparación fue 28,49 €/preparación (P₂₅-P₇₅ 9,11-76,90) €, con unos valores mínimos de 0,75 € y máximos de 12594 €, lo que da una idea de la variabilidad existente.

En cuanto a la eficiencia de la preparación de QT parenteral asistida por ePASE[®], los resultados de nuestro estudio para un horizonte temporal de 15 años, y teniendo en cuenta únicamente los costes sanitarios directos ligados al proceso de preparación de QT (incluidos los costes de adquisición e implantación de la tecnología), mostraron un CEI global de la preparación asistida en comparación con la no asistida comprendido

entre 25,92-33,64 € por EP interceptado, en función de la tasa de descuento anual aplicada en el cálculo (0-5%). Dicho de otra manera, interceptar un EP adicional gracias al Sistema ePASE[®] cuesta entre 25,92-33,64 €.

La disponibilidad a pagar este coste por interceptar un EP adicional depende del impacto potencial asociado a este error. Actualmente, no existen publicados valores umbrales para la disponibilidad a pagar por evitar un error de preparación, por lo que no disponemos de un punto de corte que nos permita concluir que la tecnología evaluada resulta eficiente (en comparación con la preparación no asistida). Los valores umbrales de disponibilidad a pagar publicados en la literatura se refieren a unidades de utilidad (años de vida ganados ajustados por calidad de vida o AVAC) estimados, en España, en 22000-25000 €/AVAC (312–314), y por tanto, no son aplicables a nuestro estudio.

La valoración del impacto potencial asociado a los EP puede hacerse desde varias perspectivas. Así, podemos considerar el impacto económico asociado a los costes ahorrados al evitar volver a elaborar una preparación, por haber interceptado el EP de forma temprana. En nuestro estudio el 55,1% (n= 1627) de las preparaciones en el grupo experimental tenían en coste superior a 25,92 € (CEI a 15 años aplicando una tasa de descuento anual del 5%) y el 41,2% (n= 1218) un coste superior a 33,64 € (CEI a 15 años sin tasa de descuento anual). Esto significa que, entre el 41,2-55,1% de las veces, el coste de evitar un EP con ePASE[®] es inferior al ahorro obtenido al evitar tener que volver a elaborar la preparación afectada.

Sin embargo, el verdadero valor de poder interceptar estos EP y, por tanto, del control de calidad tecnológico, radica en prevenir la morbilidad en el paciente si estos EP lo alcanzaran. Esta morbilidad, depende de la magnitud y gravedad asociada a los EP, y debido a que los antineoplásicos son fármacos de alto riesgo, los EP puede derivar en daño reversible al paciente, o incluso provocar su muerte (28,106–114,290).

Para asignar un valor monetario a la morbilidad prevenida y poder determinar si el CEI obtenido (o coste a pagar por interceptar un EP adicional) es un valor razonable, pueden utilizarse, en el caso de que el paciente requiera ingreso hospitalario, los costes asociados a Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) (234,315,316). Estos GRDs son un sistema de clasificación de pacientes tratados en el hospital que permite

relacionar los distintos diagnósticos con el coste que representa su asistencia. En la tabla 8.37 del anexo I Ve se muestran ejemplos de GRDs asociados a procesos hospitalarios que podrían ser aplicables a la morbilidad producida por EP en QT. Como puede observarse, el coste por proceso oscila entre 1673,85-16609,14 € dependiendo del efecto adverso provocado y su severidad. Por otra parte, si la asistencia recibida es ambulatoria, deben tenerse en cuenta los costes asociados a la estancia de Hospital de Día (285,60 €/proceso), atención urgente (189,49 €/proceso), consulta médica (40,02 €/proceso) o toma de muestras (20,90 €/proceso) entre otros (316).

Además, existen estudios publicados que cuantifican los costes sanitarios directos ligados al tratamiento de la morbilidad provocada por fármacos antineoplásicos, que muestran un impacto económico importante que abarca desde los 1500 €/paciente-episodio, en caso de toxicidad hematológica moderada a los 22000 €/paciente-episodio en caso de neutropenia febril que requiera hospitalización (17,18).

De todo lo anterior se deduce que los potenciales costes asociados a la atención ambulatoria u hospitalaria del paciente para el tratamiento de la morbilidad provocada por un EP son superiores al coste que debe invertirse para evitar que el error se produzca, y, por tanto, el CEI obtenido en los diferentes escenarios estudiados se muestra como un valor razonable.

Al estudiar la eficiencia de la tecnología en función del tipo de EP interceptado, el menor ratio CEI se obtuvo al aplicar el control de calidad gravimétrico completo (de vehículo y fármaco conjuntamente), que obtuvo un CEI ligeramente inferior (es decir, resultó más eficiente) que aplicar el control de calidad tecnológico global (cuali/cuantitativo de vehículo y fármaco), con un CEI a 15 años= 25,66–32,98 €/EP vs 25,92–33,64 €/EP, esto es, 0,26-0,66 €/EP inferior. De este resultado podría deducirse que no resulta rentable incluir el control de calidad cualitativo de las especialidades mediante verificación del DM, ya que el conjunto tecnológico (cualitativo-cuantitativo) presenta un ratio CEI similar al control cuantitativo sólo. Esto es porque el incremento en el coste que supone la inclusión del control cualitativo (coste de adquisición de la tecnología y tiempo de reetiquetado) no se ve compensado por un incremento en la tasa de interceptación de EP de la misma magnitud que en el control gravimétrico. Sin embargo, como ya se ha comentado, la interceptación temprana de EP cualitativos lleva

asociado un ahorro económico al evitar la reelaboración de las preparaciones afectadas, ahorro que no produce la interceptación de EP cuantitativos mediante gravimetría.

A excepción del control gravimétrico completo (de vehículo y fármaco), la aplicación parcial del control tecnológico en el resto de supuestos dio CEI mayores, sobre todo al aplicar un único control tecnológico (cuali o cuantitativo) para un único componente (vehículo o fármaco). La verificación del DM de la especialidad farmacéutica de antineoplásico/fármaco de soporte fue la menos eficiente, con un CEI 11 veces superior al del control gravimétrico global (CEI a 15 años= 331,94–427,37 €/EP).

La diferencia de costes entre el control tecnológico y el estándar fue similar en los diferentes subanálisis por tipo de EP, por lo que el factor determinante en el resultado del ratio CEI fue el incremento en la tasa de interceptación de EP, que constituye el denominador en la fórmula de cálculo. Como la mayor diferencia en la capacidad de interceptación de EP a favor del control tecnológico se encontró en el análisis gravimétrico global de la dosis de fármaco y vehículo preparados (respecto al control semicuantitativo), éste resultó el escenario de mayor eficiencia (mayor denominador, menor ratio CEI). Y como la menor diferencia en la interceptación de EP se encontró en la verificación de la especialidad de fármaco mediante lectura de DM (respecto al control visual), ésta resultó la tecnología menos eficiente (con mayor CEI).

Los resultados de este estudio no están exentos de incertidumbre. El análisis de sensibilidad univariante mediante el diagrama tornado nos permitió comprobar la robustez de los resultados obtenidos para el CEI global. Tal y como se muestra en la figura 5.34, la variable que más influyó fue el incremento en la tasa de EP interceptados por el control tecnológico respecto al estándar, que al adoptar los valores del IC95% inferior y superior, modificó el CEI entre un -51,83% y un 26,16% respectivamente, dando lugar a valores de CEI global entre 24,84-51,07 €/EP, en el análisis a 5 meses, y de 21,06–43,31 €/EP en el análisis a 15 años (utilizando una tasa de descuento anual del 3% para el cálculo de los costes). Este hallazgo implica que la tecnología implantada es tanto más eficiente cuanto mayor sea su capacidad de interceptación de EP respecto al control de calidad estándar.

Por detrás del incremento en la tasa de interceptación de EP, se situaron en orden decreciente de impacto, la tasa de descuento anual aplicada en el cálculo de los costes (0-5%), el coste de adquisición de la tecnología (+/-20%), el tiempo de reetiquetado (extremo inferior del IC95%/ extremo superior del IC95%) y, por último, el tiempo de elaboración de las preparaciones con ePASE® (extremo inferior del IC95%/ extremo superior del IC95%), que fue la variable que menos influyó en el CEI global.

De todas estas variables, las únicas modificables por la institución para intentar mejorar la eficiencia, son el incremento en la tasa de interceptación de errores del control tecnológico, el tiempo de reetiquetado y el de elaboración con ePASE®. Por tanto, las estrategias encaminadas a incrementar la capacidad de interceptar EP por parte del control tecnológico, reducir el tiempo de reetiquetado y el tiempo de elaboración con ePASE® producirán una mejora de la eficiencia de la preparación de QT asistida.

El cálculo del CEI global en el supuesto de que ya no fuera necesario reetiquetar los medicamentos con DM, mostró una reducción del 16,2-17,5% en el valor del CEI global, que pasó de 33,64 €/EP a 27,71 €/EP en el análisis a 5 meses y 15 años sin aplicar tasa de descuento anual; de 28,52 €/EP a 23,72 €/EP en el análisis a 15 años aplicando una tasa de descuento del 3% y de 25,90 a 21,70 €/EP en el análisis a 15 años aplicando una tasa de descuento del 5%. Así, la eliminación del reetiquetado se muestra como una medida efectiva para incrementar la eficiencia de la preparación con ePASE®, no obstante, la incorporación de DM en el acondicionamiento primario de los medicamentos depende de los proveedores y, actualmente, no existe una normativa que así lo exija (265).

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio aleatorizado de efectividad-seguridad comparada entre el control de calidad tecnológico de un sistema electrónico de soporte a la preparación de QT parenteral frente al control de calidad estándar en la práctica clínica. Así mismo, es el primer estudio que analiza el ratio coste-efectividad de la preparación de QT parenteral asistida por la tecnología frente a la no asistida.

Por otra parte, el estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

Así, la muestra de estudio estuvo compuesta únicamente por las preparaciones elaboradas en horario ordinario, ya que fuera de este horario no podían ser aleatorizadas. Por ello, desconocemos la efectividad y el CEI de la preparación de QT asistida por ePASE[®] frente a la no asistida durante la atención continuada (tardes y fines de semana). No obstante, tal y como muestran los resultados de prevalencia encontrados en la Fase II observacional del proyecto, la prevalencia de EP en horario de atención continuada fue menor que la encontrada en el horario de jornada ordinaria por lo que, presumiblemente, la efectividad y eficiencia de la tecnología implantada en este escenario serían menores que las observadas en nuestro estudio experimental.

Otra de las limitaciones del estudio radica en el método utilizado para el cálculo de la eficiencia a 15 años (tiempo de vida útil estimado para la tecnología) y el manejo de la incertidumbre asociada a este cálculo. Los resultados de CEI presentados a 15 años, se obtuvieron por extrapolación de los costes obtenidos a 5 meses aplicando las tasas de descuento correspondientes y asumiendo la estabilidad en el tiempo de las prevalencias de error encontradas en el estudio de 5 meses. Aunque es cierto que las unidades de efectividad en este estudio están estandarizadas (EP x 1000 preparaciones), y presumiblemente bajo condiciones similares de trabajo se mantendrían estables, también es cierto que estas tasas pueden estar sujetas a variaciones estacionales. De la misma forma, los costes evitados por reelaboración dependen de la tasa de producción, de los errores interceptados y del coste de las preparaciones afectadas, y por tanto, es altamente variable, lo que limita la validez de los resultados de nuestro estudio.

En cuanto al manejo de la incertidumbre en el cálculo del ratio CEI, ésta se llevó a cabo mediante un análisis de sensibilidad determinístico univariante (diagrama tornado) y multivariante. El desarrollo de un modelo farmacoeconómico (árboles de decisión, modelos de Markov, simulación de eventos discretos) hubiera permitido realizar simulaciones de realidades complejas como la nuestra, manejando la incertidumbre asociada a los costes y efectos en salud y aumentando la validez de los resultados determinísticos (210).

Por otra parte, el análisis económico se realizó desde la perspectiva del SNS, incluyendo únicamente costes sanitarios directos ligados a la adquisición de la tecnología y a la preparación de QT parenteral. No se tuvieron en cuenta otros costes

sanitarios directos como los costes potencialmente ahorrados derivados de la prevención/ reducción de la morbilidad farmacoterapéutica en el paciente si los EP interceptados lo hubieran alcanzado, debido a la dificultad que entraña su cálculo. Como se ha comentado anteriormente, para asignar un valor monetario a la morbilidad producida por un EP pueden utilizarse los GRDs. Sin embargo, es difícil asignar un GRD al paciente oncohematológico debido a que los errores cuali/cuantitativos de un antineoplásico pueden dar lugar a un gran abanico de toxicidades potenciadas, a su vez, por el resto de antineoplásicos que lo acompañan en el EFT. Como se describe en la literatura, el impacto clínico y económico de la toxicidad (sobredosificación) así como la falta de efectividad (infradosificación) de los antineoplásicos puede ser muy elevado, no sólo por el coste del tratamiento de las consecuencias, sino también por el incremento de la estancia hospitalaria (17–19,317).

A pesar de la dificultad comentada, autores como *Ranchon y cols.* (19) han intentado asignar un coste sanitario a la morbilidad evitada en el paciente. Así, en su estudio, un comité independiente (constituido por oncólogos, hematólogos y neumólogos) evaluó por pares la gravedad, consecuencias clínicas potenciales y necesidad de tratamiento adicional y/o estancia hospitalaria para la resolución de los EM en QT interceptados durante 1 año en una UOF con daño potencial en el paciente. La lista de consecuencias clínicas se obtuvo a partir de una búsqueda bibliográfica e incluyó la insuficiencia renal aguda, toxicidad cardíaca, dermatológica y hematológica (anemia, neutropenia, neutropenia febril y trombopenia), neurotoxicidad, citólisis hepática, colestasis hepática, diarrea y vómitos. En aquellos casos en los que se hubiera requerido estancia hospitalaria, el coste asociado se calculó a partir de los GRDs para la consecuencia clínica principal. Así, calcularon que la morbilidad asociada a los 449 EM interceptados, hubiera supuesto 216 días adicionales de estancia hospitalaria y un coste para el SNS francés de 92907 € (69248 € (74%) asociados al incremento en la estancia hospitalaria y 23658 € (26%) al coste del tratamiento adicional).

Un estudio coste-beneficio, en el cual los resultados en salud se transforman en unidades monetarias, permitiría conocer el beneficio neto de la tecnología por una simple resta entre los costes y consecuencias sobre el estado de salud, ambos expresados en términos económicos.

A día de hoy, sin embargo, no existen publicaciones de análisis coste-beneficio en el ámbito de la preparación de QT asistida, aunque sí que se han desarrollado estudios centrados en la prescripción electrónica en QT que han demostrado un beneficio neto de la implantación de la tecnología. Así, *Nerich y cols.* (317) realizaron un estudio coste-beneficio basado en un modelo de Markov, en la que atribuyeron a la prescripción electrónica un ratio beneficio coste de 33,3 y beneficio neto de 249,844 €/año, gracias a la interceptación de 218 errores de prescripción, lo que evitó 419 días de estancia hospitalaria (1,9 día \pm 0,3 días) por error. Fuera del ámbito de la QT, *Maviglia y cols.* (318) han publicado los resultados de un estudio coste-beneficio de la implantación de un control cualitativo mediante verificación del CB para evitar errores de dispensación en un hospital terciario y demostraron un beneficio neto a los 5 años de 3,2 millones de \$ (IC95% 1,2 millones – 12,1 millones \$) mediante simulación de Monte Carlo, gracias a la disminución de 517 eventos adversos anuales, lo que resultó en un ahorro anual de 2,20 millones de \$.

6.4.2. Calidad percibida por el profesional

Los resultados obtenidos en el cuestionario de valoración demuestran que los profesionales implicados en la preparación de QT parenteral presentan un alto grado de satisfacción con el Sistema ePASE®.

Junto con el alto impacto en la seguridad del paciente, estos resultados nos muestran el valor añadido de la tecnología implantada para el profesional, pudiéndose utilizar para apoyar la decisión de adquisición de la tecnología y para ayudar a la toma de decisión en otros centros sanitarios.

Los resultados también proporcionan información valiosa en cuanto a que ponen de manifiesto debilidades del sistema apreciadas por el usuario, que deben ser abordadas por la propia organización así como por el proveedor de la tecnología en futuras actualizaciones.

Cabe destacar que la valoración global de la tecnología fue muy positiva o positiva por parte de todos los encuestados, tanto farmacéuticos como enfermeras/os.

La usabilidad del Sistema ePASE®, como guía en el proceso de preparación, así como la información que muestra durante el proceso (en cuanto a suficiencia y comprensibilidad) fue bien valorada por el equipo. No obstante, un 30% consideró que la visualización de esta información en la pantalla no era suficientemente amigable (color, tamaño de letra, ubicación). Los profesionales de mayor edad (≥ 38 años), mayor experiencia laboral en la UOF (≥ 28 meses) y el grupo profesional de farmacéuticos otorgaron puntuaciones más altas a este ítem. Un porcentaje similar (30%) consideró que el Sistema no era suficientemente intuitivo y de fácil manejo. El equipo farmacéutico valoró más positivamente este ítem que el equipo de enfermería.

Los profesionales también valoraron de forma positiva el impacto de la tecnología en la calidad de la preparación de QT (en cuanto a que permite la estandarización del proceso, mejora de la técnica de preparación, y permite la trazabilidad). El grupo de enfermería fue más consciente que el equipo de farmacéuticos del impacto de la

tecnología en la mejora de la técnica (un mayor porcentaje de profesionales otorgaron una puntuación positiva a este ítem).

Los profesionales encuestados coincidieron en valorar la herramienta como útil para la interceptación de EP cualitativos/cuantitativos, aunque otorgaron una puntuación ligeramente inferior a la capacidad para detectar los errores en la selección de la especialidad farmacéutica de antineoplásico/fármaco de soporte. Estos resultados están en consonancia con los encontrados en el estudio experimental aleatorizado. Sorprendentemente, el 55% de los encuestados consideró que en caso de EP, el Sistema no muestra cómo corregirlo de forma suficientemente comprensible (puntuación neutra o negativa).

Destaca la diferencia de puntuación entre subgrupos a la hora de valorar los aspectos de relacionados con la gestión de los EP (si el Sistema muestra de forma comprensible cómo corregirlos, si alerta al farmacéutico en tiempo real y si facilita la validación de las alertas de EP). La valoración observada fue muy inferior en el equipo farmacéutico, e inferior en aquellos con contrato temporal y más jóvenes (≤ 53 años).

Los resultados del cuestionario pusieron en relieve el soporte limitado a la validación farmacéutica. El 50% de los profesionales consideró que el Sistema no facilita la validación farmacéutica (a través de la pantalla de monitorización) y que no alerta al farmacéutico en tiempo real de las incidencias ocurridas en el proceso de preparación. Esta limitación ha sido solventada en versiones más recientes del módulo ePASE[®] (versión V 3.0.) que posibilita la validación a tiempo real de los tratamientos preparados y la identificación de las incidencias relacionadas con la preparación (tabla 8.21 del anexo IVa).

También puso de manifiesto otra debilidad del sistema: la generación de falsos positivos durante el control de calidad. El 45% de los encuestados valoró como “regular” la fiabilidad de los resultados. Los profesionales de mayor edad valoraron de forma más positiva este ítem.

En el apartado de eficiencia, destaca sobre todo la percepción subjetiva del aumento del tiempo de preparación por parte del profesional. A pesar de ello, la mayoría (90%)

consideró la tecnología como eficiente y que el incremento de tiempo era compensado por el incremento de seguridad. Los profesionales de sexo femenino, los del equipo de enfermería, los más jóvenes (≤ 37 años) y aquellos con contrato temporal puntuaron peor el aumento de tiempo de preparación.

Desde el punto de vista humanístico, el sistema aumentó la confianza en el 100% de los encuestados. En este sentido, la existencia de un control de calidad, que ratifica cada uno de los pasos del proceso de preparación, aumenta la percepción subjetiva de seguridad, tanto para el enfermero que prepara, como para el farmacéutico que valida. Este efecto, ha sido corroborado por otros autores, que han observado un cambio cultural en el equipo, que se siente más inseguro al dispensar una preparación no elaborada bajo control tecnológico (44,193).

El posible impacto negativo de la incorporación de la tecnología, como por ejemplo el incremento de ansiedad por enlentecimiento de la preparación y sobrecarga de señales alertantes fueron bien tolerados por la mayoría de los profesionales (65-70%). Los profesionales más jóvenes (≤ 26 años) y aquellos con menor experiencia en la UOF (≤ 13 meses), fueron los que puntuaron peor la ansiedad relacionada con la sobrecarga de señales alertantes.

Los resultados de satisfacción global obtenidos, coinciden con los encontrados por otros autores para sistemas tecnológicos similares, aplicados al proceso de preparación de quimioterapia. *Roberts y cols.* (44) evaluaron la satisfacción y seguridad aportada por sistema de soporte basado en la gravimetría. Los usuarios prefirieron la preparación asistida frente a la preparación estándar (utilizando el método volumétrico). Sin embargo, los investigadores no encontraron diferencias en la percepción subjetiva de seguridad y exactitud en la preparación por parte de los usuarios. *Casado A* (51), evaluó la satisfacción de los pacientes y del personal de enfermería, con la implantación de un sistema de trazabilidad mediante CB en el proceso de preparación y administración de quimioterapia parenteral. El personal de enfermería (tanto de Hospital de Día como del SF), valoraron que el sistema resultaba útil para la prevención de EP mejorando la seguridad del proceso y la sensación subjetiva de seguridad. E igual que nuestros usuarios, encontraron que el uso de la tecnología implicaba un mayor tiempo en la realización de los procesos.

CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

1. La preparación de quimioterapia parenteral asistida mediante el *software* ePASE[®] que incorpora un control calidad tecnológico cualitativo (mediante verificación del código DM de los medicamentos) y cuantitativo (mediante gravimetría) mejora la calidad asistencial, en términos de efectividad-seguridad del paciente, al doblar la capacidad de interceptar errores de preparación con un RR global de 2,60 (IC 95% 1,84-3,65) respecto al control de calidad estándar. La mayor diferencia entre ambos controles de calidad se encuentra en la capacidad de interceptar errores en la dosis de fármaco; y la menor, en la capacidad de interceptar errores de selección en la especialidad farmacéutica de antineoplásico/fármaco de soporte, donde no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
2. El control de calidad tecnológico del Sistema ePASE[®] muestra una elevada Sensibilidad (100,00%) y Especificidad (96,26%) como herramienta para interceptar errores de preparación. Durante la implantación del control de calidad se identificaron un elevado número de falsas alertas positivas de error (VPP 33,94%), lo que puede derivar en fatiga electrónica, sin generar falsas alertas negativas (VPN 100,00%).
3. La incorporación del control de calidad tecnológico al proceso de preparación de quimioterapia parenteral lleva asociada la aparición de 24 nuevos modos de fallo, comparado con el proceso de preparación estándar. Los modos de fallo con mayor riesgo asociado fueron la omisión de la verificación de las alertas de error emitidas por el Sistema, por parte del farmacéutico, y la omisión del control de calidad tecnológico por parte de enfermería. La estandarización de procesos y la formación de los profesionales han sido las principales estrategias implantadas para reducir el riesgo asociado a estos modos de fallo y prevenir problemas futuros de calidad.
4. La cuantificación de la variabilidad en la preparación de quimioterapia parenteral mediante control gravimétrico ha puesto de manifiesto que la utilización del método volumétrico incorpora errores sistemáticos en la preparación de la mayoría de fármacos analizados. Esta variabilidad justifica la necesidad de implantación del control tecnológico con el doble objetivo de conocer la dosis de fármaco y el volumen exactos de la preparación y corregir a tiempo real las desviaciones detectadas.

5. La prevalencia de errores en la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE[®] se encuentra en 43,6 EP x 1000 preparaciones. El 80% de estos errores son errores cuantitativos identificados mediante gravimetría, principalmente errores en la dosis de fármaco con una desviación superior al 5% de la dosis prescrita.

6. Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de errores de preparación cualitativos, identificados en nuestro estudio, son el acondicionamiento por un técnico auxiliar en farmacia no habitual al final de la jornada ordinaria (en la franja horaria de 14:30–15:00 h) para los errores de vehículo y la coexistencia de distintas especialidades farmacéuticas para los errores de fármaco. En cuanto a los errores cuantitativos, los principales factores de riesgo son la extracción de volumen, previa a la adición del fármaco, para los errores en el volumen de vehículo, especialmente en aquellos de pequeño volumen (50 mL) y un volumen de preparación ≤ 10 mL para los errores en la dosis de fármaco.

7. La preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE[®] impacta de forma positiva en la seguridad del trabajador al permitir cuantificar el tiempo de exposición a los fármacos antineoplásicos considerados peligrosos. El análisis del registro de exposición acumulada nos ha permitido apreciar una gran variabilidad entre los diferentes trabajadores.

8. La preparación de quimioterapia parenteral asistida electrónicamente presenta un ratio de coste-efectividad incremental global respecto a la preparación no asistida comprendido entre 25,92–33,64 € por error de preparación adicional interceptado, para un horizonte temporal de 15 años, teniendo en cuenta únicamente los costes sanitarios directos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral. El escenario de mayor eficiencia corresponde al control gravimétrico completo (de la dosis de fármaco y volumen de vehículo preparados) y, el de menor eficiencia, al control cualitativo de fármaco mediante la verificación del código DM de la especialidad farmacéutica utilizada.

9. El grado de satisfacción de los usuarios del Sistema ePASE® (farmacéuticos y personal de enfermería) es elevado y la valoración global es positiva o muy positiva por parte de todos ellos. Los profesionales valoran sobre todo el soporte a la preparación (en cuanto a guía e información), el impacto en la calidad del proceso de preparación (estandarización, mejora de la técnica y trazabilidad), su contribución a la seguridad del paciente como herramienta para interceptar errores de preparación y, en el ámbito humanístico, el aumento de confianza que aporta al trabajador. Así mismo, consideran que el incremento de tiempo que supone la preparación asistida de quimioterapia parenteral con control de calidad tecnológico es compensado por el incremento de seguridad que aporta a los profesionales y pacientes.

.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence. *Bull World Health Organ*. 2016;94(3):174-84.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2019 [Internet]. 2019 [citado 11 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
3. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE-A-1986-10499. Boletín Oficial del Estado (BOE).
4. Jiménez Torres NV, Fundación Casares Gil, Real Academia de Farmacia, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editores. Seguridad del paciente oncológico: Visión interdisciplinar : [Mesa Redonda, 12 de noviembre de 2009 organizada por la Fundación Casares Gil. Madrid: Fundación Casares Gil; 2010.
5. Jiménez Torres, N V, Almenar Cubells, D, Albert Marí, A, Vandenbroucke, J. Mesa Redonda: La Seguridad del paciente oncológico. Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. Madrid: Fundación José Casares Gil. Real Academia Nacional de Farmacia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.; 2008.
6. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE-A-2006-13554. Boletín Oficial del Estado (BOE) jul 27, 2006 p. 28122-65.
7. Nadzam DM. A systems approach to medication use. En: *Medication use: A systems approach to reducing errors*. Cousins DD, editor; 1998. p. 5-17.
8. Billstein-Leber M, Carrillo CJD, Cassano AT, Moline K, Robertson JJ. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(19):1493-517.
9. Manual para la Acreditación de Organizaciones y Prácticas Sanitarias. Generalitat Valenciana. 2004. En: Jiménez Torres VN, Almenar Cubells D, De Asís Silla F, Máñez Máñez A, Esteban Benavides M Visión del Oncólogo Mesa Redonda: Seguridad del paciente oncológico Visión interdisciplinar. Real Academia Nacional de Farmacia. Fundación José Casares Gil. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009.
10. Shojana KG, Duncan BW, McDonald KM et al. Agency for Healthcare Research and Quality. Eds. Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices. Evidence Report/Technology Assessment N°43, AHRQ Publication N°01-E058, Rockville, MD. 2003. En: Jiménez Torres VN, Almenar Cubells D, Albert Marí A, Vandenbroucke J Mesa Redonda: La Seguridad del paciente oncológico Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. Real Academia Nacional de Farmacia. Fundación José Casares Gil. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2008.
11. Aranz JM, Moya C. Seguridad del paciente y calidad asistencial. *Rev Calid Asist*. 2011;26(6):331-2.
12. About Medication Errors. What is a Medication Error? [Internet]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) [citado 27 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
13. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med*. 1999;159 (21):2553-60.
14. Climente Martí M JTN. Manual para la Atención Farmacéutica [Internet]. Tercera Edición. Valencia: AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset; 2005 [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_AF/Manual_AF05_3edHpeset.pdf

15. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo-ISMP España [Internet]. 2007 [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo.pdf>
16. GEDEFO. Documento de consenso para la prevención de errores de medicación en quimioterapia [Internet]. 2001 [citado 29 de enero de 2018]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/Web_Doc_Con_errores.pdf
17. Stokes ME, Muehlenbein CE, Marciniak MD, Faries DE, Motabar S, Gillespie TW, et al. Neutropenia-related costs in patients treated with first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2009;15(8):669-82.
18. Bennett CL, Calhoun EA. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced febrile neutropenia: results from a pilot study with community oncology cancer patients. *The Oncologist*. 2007;12(4):478-83.
19. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 2011;11:478.
20. Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):e191-9.
21. León Villar J, Aranda García A, Tobaruela Soto M, Iranzo Fernández MD. Errores asociados con la prescripción, validación, preparación y administración de medicamentos citostáticos. *Farm Hosp*. 2008;32(3):163-9.
22. Serrano-Fabiá A, Albert-Marí A, Almenar-Cubells D, Víctor Jiménez-Torres N. Multidisciplinary system for detecting medication errors in antineoplastic chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16(2):105-12.
23. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci PWS*. 2001;23(3):102-6.
24. Ashokkumar R, Srinivasamurthy S, Kelly J, Howard S, Parasuraman S, Uppugunduri CRaoS. Frequency of chemotherapy medication errors: A systematic review. *J Pharmacol Pharmacother*. 2018;9(2):86.
25. Lennes IT, Bohlen N, Park ER, Mort E, Burke D, Ryan DP. Chemotherapy Errors: A Call for a Standardized Approach to Measurement and Reporting. *J Oncol Pract*. 2016;12(4):e495-501.
26. Reece KM, Lozano MA, Roux R, Spivey SM. Implementation and evaluation of a gravimetric i.v. workflow software system in an oncology ambulatory care pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. f 2016;73(3):165-73.
27. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(5):e29.
28. Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):606-13.
29. Institute for Safe Medication Practices. ISMP Guidelines for Safe Preparation of Compounded Sterile Preparations [Internet]. 2016 [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.ismp.org/tools/guidelines/ivsummit/ivcguidelines.pdf>
30. Greenall J, Shastay A, Vaida AJ, U D, Johnson PE, O'Leary J, et al. Establishing an international baseline for medication safety in oncology: Findings from the 2012 ISMP International Medication Safety Self Assessment® for Oncology. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(1):26-35.

31. Goldspiel BR, DeChristoforo R, Daniels CE. A continuous-improvement approach for reducing the number of chemotherapy-related medication errors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2000;57 Suppl 4:S4-9.
32. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, Goodin S, DeChristoforo R, Montello CM, et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. abril de 2015;72(8):e6-35.
33. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2007;13 Suppl:1-81.
34. Neuss M, Gilmore T, Belderson K, Billett A, Conti-Kalchik T, Harvey B, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2017 [citado 1 de agosto de 2019];44(1). Disponible en: <http://onf.ons.org/onf/44/1/2016-updated-american-society-clinical-oncologyoncology-nursing-society-chemotherapy>
35. Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH (GEDEFO). Validación Farmacéutica de la Prescripción del Paciente OncoHematológico. Recomendaciones de GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) [Internet]. 1ª Edición. Madrid: Springer Healthcare Ibérica, S.L.; 2018 [citado 2 de agosto de 2019]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/gedefo_validacion_farmaceutica_prescripcion_version_impresion.pdf
36. Otero MJ, Vera R, González-Pérez C, Ayala de la Peña F, Peñuelas A, Quer E. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. *Farm Hosp*. 2018;(6):261-8.
37. GS1 Healthcare. GS1 DataMatrix Guideline. Overview and technical introduction to the use of GS1 DataMatrix. Release 2.5.1. [Internet]. 2018 [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.gs1.org/docs/barcodes/GS1_DataMatrix_Guideline.pdf
38. Portillo García JI, Bermejo Nieto AB, Bernardos Barbolla AM. Tecnología de identificación por radiofrecuencia (RFID) aplicaciones en el ámbito de la salud. Madrid: Fundación Madri+d para el Conocimiento; 2008.
39. Farriols Danés A, Carreras Soler MJ, Martínez Cutillas J, Monerde Junyent J. Sistemas de control en la elaboración de preparados antineoplásicos. Trazabilidad. En: *Nuevas Tecnologías Aplicadas al Servicio de la Farmacia: Proceso de Uso de Medicamentos Citostáticos*. Primera Edición. Madrid: Astellas Pharma, SA; 2014.
40. Farriols A, Carreras MJ. Seguridad en el proceso de preparación de citostáticos: trazabilidad y control. *Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña* [Internet]. 2013 [citado 18 de noviembre de 2019];11(3). Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_errores_medicacion/documentos/arxiu/but_EM_v11_n3_CAST.pdf
41. Real Academia Española (RAE). Gravimetría [Internet]. *Diccionario de la Lengua Española*. 2019 [citado 4 de octubre de 2019]. Disponible en: https://dle.rae.es/gravimetr%C3%ADa?m=30_2
42. Terkola R, Czejka M, Bérubé J. Evaluation of real-time data obtained from gravimetric preparation of antineoplastic agents shows medication errors with possible critical therapeutic impact: Results of a large-scale, multicentre, multinational, retrospective study. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(4):446-53.
43. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2011;65(1):17-21.

44. Roberts PA, Willoughby IR, Barnes N, Eckel SF, Paruscio A, Valgus JM, et al. Evaluation of a gravimetric-based technology-assisted workflow system on hazardous sterile product preparation. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(17):1286-92.
45. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(2):83-92.
46. Connor TK, Lim JH, Hinton TM. Auditing sterile compounding competency with video observation. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2017;74(16):1218-9.
47. DoseEdge Pharmacy Workflow Manager [Internet]. [citado 17 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.baxtermedicationdeliveryproducts.com/pharmacy-workflow/doseedge.html>
48. American Society of Health-System Pharmacists. Current State of IV Workflow Systems and IV Robotics [Internet]. ASHP Pharmacists Advancing Healthcare. 2012 [citado 7 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-informaticist/docs/sopit-current-state-of-iv-workflow-systems-and-iv-robotics.pdf>
49. López C. Automatización, informatización, trazabilidad y control de calidad en preparaciones estériles ¿ha llegado el momento? [Internet]. Curso de Farmacotecnia. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la SEFH; 30 de mayo 2019; Madrid. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhjornadas/73_04_automatizacion_programas_informaticos.pdf
50. Informática Médico Farmacéutica (IMF SL). ePASE®. Preparación Asistida, Segura y Eficiente. [Internet]. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.imf.es/epase>
51. Maria Gema Casado Abad. Evaluación de la implantación de un sistema de trazabilidad mediante lectura de código de barras en el proceso farmacoterapéutico del paciente oncológico. [Facultad de Farmacia.]: Universidad Complutense de Madrid.; 2017.
52. Poveda Andrés JL. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Medicamentos peligrosos (nº6). Sant Joan Despí, Barcelona: Bayer Hispania; 2016.
53. Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. [Internet]. Pfizer Oncología; [citado 3 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>
54. International Organization for Standardization. ISO 7886-1:2017. Sterile hypodermic syringes for single use -- Part 1: Syringes for manual use. [Internet]. 1993 [citado 1 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/64790.html>
55. Sampat KM, Wolfe JD, Shah MK, Garg SJ. Accuracy and Reproducibility of Seven Brands of Small-Volume Syringes Used for Intraocular Drug Delivery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(4):385-9.
56. Poppe LB, Savage SW, Eckel SF. Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):3-9.
57. Hama K, Kitada N, Fukushima K, Hashida T, Kataoka K. Investigation on residual-related error and the effect of solution properties using protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents in actual situations. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(1):55-60.
58. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Managing Overfill during Preparation and Delivery of Intravenous Medications. ISMP Canada Safety Bulletin [Internet]. 2013 [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2013/ISMPSCSB2013-07_ManagingOverfillIntravenousMedications.pdf

-
59. Institute For Safe Medication Practices. Maximize Benefits Of IV Workflow Management Systems By Addressing Workarounds And Errors [Internet]. 2017 [citado 8 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/showarticle.aspx?id=1177>
 60. Mansari Jamison E. Evaluating the Implementation of a Workflow Management System in a Pharmaceutical Setting through the Examination of Workarounds and System Vulnerabilities [Internet]. Clemson University; 2016. Disponible en: https://tigerprints.clemson.edu/all_theses/2464
 61. Santos-Rubio MD, Marín-Gil R, Muñoz-de la Corte R, Velázquez-López MD, Gil-Navarro MV, Bautista-Paloma FJ. Análisis modal de fallos y efectos aplicado a la elaboración de citostáticos intravenosos. *Rev Calid Asist.* 2016;31(2):106-12.
 62. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019. [Internet]. 2019 [citado 11 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://redecana.org/es/page.cfm?id=210&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana,-2019>
 63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Versión 1.2019. 2019 [citado 3 de agosto de 2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
 64. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240-61.
 65. Hoskins P. BC Cancer Guidelines for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults [Internet]. 2018 [citado 3 de agosto de 2019]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCNAUSEA_Protocol.pdf
 66. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl_5):v119-33.
 67. de las Peñas R, Blasco A, De Castro J, Escobar Y, García-Campelo R, Gúrpide A, et al. SEOM Clinical Guideline update for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1237-42.
 68. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):iv126-42.
 69. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hematopoietic Growth Factor. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Versión 2.2019. 2019 [citado 3 de agosto de 2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
 70. Bohlius J, Bohlke K, Lazo-Langner A. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract.* 2019;15(7):399-402.
 71. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199-212.
 72. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical
-

-
- Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1443-53.
73. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):iv96-110.
74. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl_5):v111-8.
75. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):75-86.
76. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv100-18.
77. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE-A-2003-10715. Boletín Oficial del Estado (BOE) may 29, 2003.
78. Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. BOE-A-2003-19572. Boletín Oficial del Estado (BOE) oct 23, 2003 p. 37893-902.
79. Ministerio de Sanidad y Política Social. Hospital de Día. Estándares y recomendaciones [Internet]. Ministerio de Sanidad y Política Social. Centro de Publicaciones; 2009 [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/UnidadHospitalDia.pdf>
80. Moya Gil A. Mejora de la calidad y seguridad del proceso farmacoterapéutico del paciente onco-hematológico atendido en el hospital de día, aplicando la metodología lean seis sigma. [Valencia]: Universidad de Valencia; 2018.
81. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Normas de dispensación a pacientes externos. Recomendaciones de la SEFH para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos con dispensación. [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.sefh.es/normas/normas_pacientes_esternos.pdf
82. Andrés Navarro N. Guía para la mejora de la seguridad del proceso farmacoterapéutico antineoplásico en pacientes onco-hematológicos. Madrid: SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015.
83. Jiménez Torres V, Vila Jato JL. Bases posológicas en oncología: discurso del Excmo. Sr. D.N. Víctor Jiménez Torres leído en la sesión del día 1 de marzo de 2007 para su ingreso como Académico de Número, y contestación del Excmo. Sr. D. José Luis Vila Jato. Madrid: Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia; 2007.
84. Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, LeFebvre KB, Cummings C, Galioto M, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards. *Oncol Nurs Forum.* noviembre de 2009;36(6):651-8.
85. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE-A-1997-11145. Boletín Oficial del Estado (BOE) jul 24, 1997 p. 16111-5.
86. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE-A-2000-11372. p. 21443-4.
-

-
87. Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. BO.E-A-2003-6934. p. 13297-8.
 88. Directiva (UE) 2019/130 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de enero de 2019, por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. [Internet]. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/dir/2019/130/oj>
 89. Real Decreto 598/2015, de 3 de julio, por el que se modifican el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los servicios de prevención; el Real Decreto 485/1997, de 14 de abril, sobre disposiciones mínimas en materia de señalización de seguridad y salud en el trabajo; el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo y el Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. BOE-A-2015-7458. p. 55096-101.
 90. Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual. BOE-A-1997-12735. Boletín Oficial del Estado (BOE) ago 12, 1997 p. 18000-17.
 91. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. BOE-A-2001-8436. Boletín Oficial del Estado (BOE) p. 15893-9.
 92. Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados. BOE-A-2011-13046 [Internet]. Boletín Oficial del Estado (BOE), 181 jul 30, 2011. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-13046>
 93. Real Decreto 298/2009, de 6 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, en relación con la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en período de lactancia. BOE-A-2009-3905. Boletín Oficial del Estado (BOE) p. 23288-92.
 94. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. [Internet]. 2014 [citado 20 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
 95. Garcia Salom P, López Briz E, Moya Gil A, Ferriols Lisart F, Marco Garbayo JL, Vila Clérigues N, et al. Guía para la adaptación de las Buenas Practicas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones) [Internet]. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.; 2016 [citado 21 de julio de 2019]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/Guia_preparacion_manipulacion_medicamento_s_CV.pdf
 96. Garcia Salom P, López Briz E, Moya Gil A, Ferriols Lisart F, Marco Garbayo JL, Vila Clérigues N, et al. Guía para la adaptación de las Buenas Practicas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Equipamiento) [Internet]. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.; 2016 [citado 21 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/GUIA++EQUIPAMIENTO++enero+2018.pdf>
 97. Wilson JP, Solimando DA. Aseptic technique as a safety precaution in the preparation of antineoplastic agents. *Hosp Pharm.* 1981;16(11):575-6, 579-81.
 98. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. 2001. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press. En: Jiménez Torres VN, Almenar Cubells D, Albert Marí A, Vandenbroucke J Mesa Redonda: La
-

- Seguridad del paciente oncológico Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. Real Academia Nacional de Farmacia. Fundación José Casares Gil. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2008.
99. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). NTP 1134: Exposición laboral a medicamentos peligrosos: sistemas seguros para su preparación [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2018 [citado 20 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/564690/ntp-1.134w.pdf/4d1dd655-13a5-49c9-be3e-9b29c2cc6b64>
 100. Pinteño Blanco, M. Circuito seguro del medicamento peligroso. Capítulo 7. Tratamiento de residuos. En: Medicamentos peligrosos. Sant Joan Despí, Barcelona: Bayer Hispania; 2016.
 101. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70.
 102. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Capítulo 2. Conceptos básicos de evaluación económica. En: Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Segunda. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2001. p. 7-30.
 103. Universidad de Valencia. Análisis estadístico de incertidumbres aleatorias. Técnicas experimentales en Física General. [Internet]. [citado 12 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.uv.es/zuniga/05_Analisis_estadistico_de_incertidumbres_aleatorias.pdf
 104. Tribble DA. Minimizing human intervention in intravenous admixture practice. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(5):389-90.
 105. Real Academia Española (RAE). Viscosidad [Internet]. Diccionario de la Lengua Española. 2019 [citado 12 de enero de 2020]. Disponible en: https://dle.rae.es/viscosidad?m=30_2
 106. Kaufman IA, Kung FH, Koenig HM, Giammona ST. Overdosage with vincristine. *J Pediatr.* 1976;89(4):671-4.
 107. Schiller JH, Rozental J, Tutsch KD, Trump DL. Inadvertent administration of 480 mg/m² of cisplatin. *Am J Med.* mayo de 1989;86(5):624-5.
 108. Pike IM, Arbus MH. Cisplatin overdosage. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1992;10(9):1503-4.
 109. Chu G, Mantin R, Shen Y-M, Baskett G, Sussman H. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. Toxicity and management. *Cancer.* 1993;72(12):3707-14.
 110. Zaniboni A, Simoncini E, Marpicati P, Montini E, Marini G. Severe delayed neurotoxicity after accidental high-dose nitrogen mustard. *Am J Hematol.* 1988;27(4):305.
 111. Jost LM. Überdosierung von Melphalan (Alkeran®): Symptome und Behandlung. *Oncol Res Treat.* 1990;13(2):96-101.
 112. Hachimi-Idrissi S, Schots R, DeWolf D, Van Belle SJ, Otten J. Reversible cardiopathy after accidental overdose of mitoxantrone. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993;10(1):35-40.
 113. Maeda K, Ueda M, Ohtaka H, Koyama Y, Ohgami M, Miyazaki H. A massive dose of vincristine. *Jpn J Clin Oncol.* 1987;17(3):247-53.
 114. Kosmidis HV, Bouhoutsou DO, Varvoutsis MC, Papadatos J, Stefanidis CG, Vlachos P, et al. Vincristine overdose: experience with 3 patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1991;8(2):171-8.

-
115. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorising Medication Errors [Internet]. 2001 [citado 4 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf>
 116. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors [Internet]. 1998 [citado 27 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>
 117. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. [Medication errors: standarizing the terminology and taxomany. Ruiz Jarabo 2000 grand results]. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 2003;27(3):137-49.
 118. Otero López MJ, Castaño Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Sánchez Muñoz T, et al. [Updated classification for medication errors by the Ruiz-Jarabo 2000 Group]. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 2008;32(1):38-52.
 119. Gramage Caro T, Palomar Fernández C, Pueyo López C, Sánchez Cuervo M, Gómez de Salazar López de Silanes ME, Bermejo Vicedo T. Validación de una clasificación de errores de medicación para su utilización en quimioterapia. *Farm Hosp.* 2011;35(4):197-203.
 120. U.S. Pharmacopeia. Chapter 797: Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/USP797GC.pdf>
 121. Baxter. Viaflo. Documentación Técnica. [Internet]. [citado 29 de enero de 2018]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/descargas/viaflo_tech_sp1.pdf
 122. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System* [Internet]. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [citado 1 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>
 123. Carajaville G, Carreras MJ, Clopés A, Lamas MJ, Mangues I, Martínez MJ, et al. Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico. Líneas Estratégicas y Objetivos 2020. [Internet]. Madrid; 2016 [citado 2 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/plan%20estratgico%202020.pdf>
 124. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria G 2020. *Iniciativa 2020.* c [Internet]. 2011 [citado 8 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf
 125. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. [citado 11 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/home.htm>
 126. UNE-EN ISO 9001:2015. *Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos (ISO 9001:2015).* [Internet]. AENOR. 2015 [citado 19 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.aenor.com/normas-y-libros/buscador-de-normas/une/?c=N0055469>
 127. NIOSH [2016]. *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016.* By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP [Internet]. Cincinnati, OH: U.S.: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH); 2016. Report No.: Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138). Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2016161>
 128. Proposed Additions to the NIOSH 2016 Hazardous Drugs List. [Internet]. 2016 [citado 20 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/proposed-additions-to-the-niosh-2016-hazardous-drugs-list-05-11-2015.pdf>
-

-
129. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):39-48.
 130. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48(3):204-12.
 131. Bussi eres J-F, Tanguay C, Touzin K, Langlois  , Lefebvre M. Environmental Contamination with Hazardous Drugs in Quebec Hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65(6).
 132. Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussi eres JF. Multicenter Study of Environmental Contamination with Antineoplastic Drugs in 36 Canadian Hospitals: A 2013 Follow-up Study. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(2):87-94.
 133. Gonz alez Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Mar  A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012;36(5):368-73.
 134. Merger D, Tanguay C, Langlois  , Lefebvre M, Bussi eres J-F. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014;87(3):307-13.
 135. Viegas S, P dua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186(11):7807-18.
 136. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86(1):47-55.
 137. Martín Lancharro P. Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura. *Farm Hosp.* 2016;(6):640-621.
 138. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *SpringerPlus.* 2013;2(1):273.
 139. Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: A pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):14-9.
 140. Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo. Medicamentos Peligrosos. [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://infomep.inssbt.es/presentation>
 141. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11(2):69-78.
 142. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational Exposure to Antineoplastic Agents and Self-Reported Infertility Among Nurses and Pharmacists: *J Occup Environ Med.* 1997;39(6):574-80.
 143. Hoffman DM. Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: a review of the literature. *Hosp Pharm.* 1986;21(10):930-2, 936, 940.
 144. Bouyer J, Saurel-Cubizolles M-J, Grenier C, Aussel L, Job-Spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24(2):98-103.
-

-
145. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive Health Risks Associated With Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence. *J Occup Environ Med.* 2014;56(9):901-10.
 146. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs.* 1993;16(4):288-95.
 147. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(3):455-62.
 148. Lassila O, Toivanen A, Nordman E. Immune function in nurses handling cytostatic drugs. *The Lancet.* 1980;316(8192):482.
 149. Sessink PJM, Verplanke AJM, Herber RFM, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69(3):215-8.
 150. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Occup Environ Med.* 1992;49(12):855-61.
 151. Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(5):317-23.
 152. Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, Rafnsson V. Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. *Int J Occup Environ Health.* 1997;3(4):254-8.
 153. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health.* 1994;20(1):22-6.
 154. Arce Valladares J, Arenaza Peña A, Barrueco Fernández N, Cabrerizo Escribano E, Calás Jiménez V, Diez Viñas V, et al. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Martínez de Aramayona López MJ, Sánchez-Uriz MA. Coordinadoras. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad.; 2014.
 155. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia sanitaria específica para trabajadores expuestos a agentes citostáticos [Internet]. 2003 [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>
 156. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016.
 157. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2006 [citado 13 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/327446/ntp_740.pdf/74958b24-1471-4b6c-b8c0-13f34c831a18
 158. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015 [citado 4 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/331130/ntp-1051w.pdf/322be11a-88e8-4eac-9f68-6828f75031e3>
 159. Power LA, Coyne JW. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(24):1996-2031.
 160. Department of Health and Human Services. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in
-

-
- Health Care Settings [Internet]. 2004 [citado 20 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2004165>
161. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occeex_hazardousdrugs.html
162. USP. General Chapter <800>Hazardous Drugs- Handling in healthcare settings. United States Pharmacopeia. USP 2017. [Internet]. Disponible en: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf>
163. Hazardous Drug Exposures in Healthcare. Closed System Drug-Transfer Device (CSTD) Research [Internet]. The National Institute for Centers for Disease Control and Prevention. Occupational Safety and Health (NIOSH). 2019 [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/CSTD.html>
164. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16(1):19-25.
165. Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussi eres J-F. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff. Cochrane Work Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;
166. Product code: ONB [Internet]. FDA.report. [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://fda.report/Product-Code/ONB>
167. BD PhaSeal™ system [Internet]. BD Advancing the world of health. 2019 [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.bd.com/en-us/offerings/capabilities/hazardous-drug-safety/phaseal-system>
168. EQUASHIELD LLC. Automated Compounding of Hazardous Drugs. EQUASHIELD® Pro. [Internet]. 2017 [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.equashield.com/wp-content/uploads/pdf/EQP_1601.1_6pages_EQpro_brochure_WEB_150p.pdf
169. Tevadaptor [Internet]. B Braun. Sharing expertise. [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.bb.raun.co.uk/en/products-and-therapies/infusion-therapy/tevadaptor-.html>
170. National Institute for Occupational Safety and HealthN. Draft. A Performance Test Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs [Internet]. 2016 [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket288a/pdfs/APerformanceTestProtocolforClosedSystemTransferDevices.pdf>
171. Alonso Herreros JM, Cerc os Llet , AC, Gaspar Carreño M, Gonz alez-Haba Peña E, Márquez Peiró JF, Pernía López MS. Estructura para la manipulación segura de medicamentos peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. Capítulo 3. Sistemas cerrados de transferencia de medicamentos. En: *Medicamentos peligrosos.* Sant Joan Despí, Barcelona: Bayer Hispania; 2016.
172. Grupo de elaboración del informe. Sistemas cerrados versus abiertos para la preparación y administración de fármacos citostáticos y biopeligrosos (Grupo 1 NIOSH): análisis de la evidencia científica, costes y requisitos organizativos. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Salud, Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz 2019. Informe Osteba D-19-01. [Internet]. 2019 [citado 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/web01-a2aznscp/es/k75aWebPublicacionesWar/k75aObtenerPublicacionDigitalServlet?R01HNoPortal=true&N_LIBR=052485&N_EDIC=0001&C_DIOM=es&FORMATO=.pdf
-

-
173. IV sets. Spiros connectors [Internet]. ICU Medical. Human connctions. Disponible en: https://www.icumed.com/search?facet___productTypeValue=IV+Sets&facet___setType=Closed+System+Transfer+Devices&facet___setSubType=Spiros%E2%84%A2+Connectors
174. Luer macho cerrado Texium. [Internet]. BD Advancing the world of health. [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.bd.com/es-es/our-products/infusion/iv-therapy/needle-free-systems-and-connectors/texium-closed-male-luer>
175. Puresite. Conector sistema cerrado. [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.bbraun.es/es/products/b51/puresite.html>
176. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhlant A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(1):37-45.
177. Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters D-M, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(2):118-27.
178. Comité de Seguridad Alimentaria. Definición de Trazabilidad. [Internet]. [citado 1 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://docplayer.es/9988201-Trazabilidad-segun-el-comite-de-seguridad-alimentaria-de-aecoc.html>
179. GS1 Healthcare. GS1 General Specifications. The foundational GS1 standard that defines how identification keys, data attributes and barcodes must be used in business applications. [Internet]. Versión 19.1. Brussels: GS1; 2019 [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.gs1.org/sites/default/files/docs/barcodes/GS1_General_Specifications.pdf
180. Jiménez A. Línea Estratégica 1: Nuevas Tecnologías. Jornada Post Midyear 2009. *Farm Hosp.* 2011;35(1):2-7.
181. Real Academia Española de la Lengua (RAE). Tele [Internet]. Diccionario de la Lengua Española. Edición del Tricentenario. Actualización del 2019. [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://dle.rae.es/tele-#ZLKsvGW>
182. BD Cato® medication workflow solutions [Internet]. BD Advancing the world of health. [citado 17 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.bd.com/en-uk/products/medication-management/central-hospital-pharmacy/bd-cato-medication-workflow-solutions>
183. IVX Workflow Brochure [Internet]. [citado 17 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.omnicell.com/Collateral/English/IV%20Compounding/IVX_Workflow_Brochure.pdf
184. i.v. Tools. Phocus RX. Remote IV Compounding Validation. [Internet]. [citado 17 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.grifolsplasma.com/documents/10192/16180073/phocus-rx-brochure/2e0e133a-4b14-4bfd-acfc-f2c1542a9f2b>
185. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(5):1213-20.
186. Okayasu S, Nakamura M, Sugiyama T, Chigusa K, Sakurai K, Matsuura K, et al. Development of Computer-Assisted Biohazard Safety Cabinet for Preparation and Verification of Injectable Anticancer Agents. *Chemotherapy.* 2009;55(4):238-40.
187. Castagne V, Habert H, Abbara C, Rudant E, Bonhomme-Faivre L. Cytotoxics compounded sterile preparation control by HPLC during a 16-month assessment in a French university hospital: importance of the mixing bags step. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(3):191-6.
-

-
188. Bourget P, Perello L, Demirdjian S. Place et spectre fonctionnel de l'HPTLC dans un programme d'assurance qualité pharmaceutique hospitalier. *Pathol Biol.* 2001;49(1):86-95.
189. Nussbaumer S, Fleury-Souverain S, Antinori P, Sadeghipour F, Hochstrasser DF, Bonnabry P, et al. Simultaneous quantification of ten cytotoxic drugs by a validated LC-ESI-MS/MS method. *Anal Bioanal Chem.* 2010;398(7-8):3033-42.
190. Dziopa F, Galy G, Bauler S, Vincent B, Crochon S, Tall ML, et al. A quantitative and qualitative method to control chemotherapeutic preparations by Fourier transform infrared-ultraviolet spectrophotometry. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(2):121-9.
191. Ripoche N, Baumgartner P, Audeval C, Rochard S. Feasibility study of extemporaneous control of cytotoxic preparations: Tests with an innovating spectrometer coupling UV/visible and IR detections. *EJHP Pract.* 2009;15(1):28-31.
192. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. [Internet]. [citado 21 de julio de 2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
193. Speth SL, Fields DB, Schlemmer CB, Harrison C. Optimizing i.v. workflow. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2013;70(23):2076, 2078-80.
194. Lug Traza: Sistema de producción de citostáticos [Internet]. LUG Healthcare Technology. [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.lugtechnology.com/soluciones/lug-traza/>
195. Nurgat Z, Faris D, Mominah M, Vibar A, Al-Jazairi A, Ewing S, et al. A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(12):1036-45.
196. Pacheco Ramos M de la P. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2015;(0):137-46.
197. Yaniv AW, Knoer SJ. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(22):2030-7.
198. Apoteca Chemo [Internet]. [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: <http://ihd.it/it/portfolio/apoteca-chemo/>
199. KIRO® Oncology [Internet]. Kiro GRIFOLS. [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.kirogrifols.com/technical-features/>
200. RIVA™. IV Room. Automated IV Compounding Solutions. [Internet]. Arxium. Innovative Pharmacy Solutions. [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.arxium.com/products/iv-room/>
201. i.v.STATION Non-hazardous Compounding Robot [Internet]. Omnicell. [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.omnicell.com/us/en_us/products/iv-station-non-hazardous-compounding-robot
202. Informática Médico Farmacéutica (IMF SL). Farmis_Oncofarm: La solución informática para hospitales [Internet]. Informática Médico Farmacéutica®. 2013 [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.imf.es/suiteFarmis.aspx>
203. Ortega A. Farmacoeconomía. En: *Farmacia Hospitalaria*. 3ª Edición. Madrid: SCM, S.L. (Doyma); 2002. p. 599-623.
204. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Capítulo 1. Cómo utilizar este libro. En: *Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria*. Segunda Edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2001. p. 1-6.
-

-
205. Álvarez Sanz C. Metodología de los estudios de farmacoeconomía. Estandarización en su realización. En: *Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud: principios y práctica*. 3ª Edición. Salamanca: Europa Artes Gráficas; 2002. p. 69-84.
 206. Productos y Servicios/ EL IPC en un clic. [Internet]. INE. Instituto Nacional de Estadística. 2019 [citado 3 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=Page&cid=1254735893337&p=1254735893337&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout
 207. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Capítulo 4. Análisis de Costes. En: *Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria*. Segunda. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2001. p. 59-107.
 208. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Madrid: SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017.
 209. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Capítulo 3. Valoración crítica de la evaluación económica. En: *Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria*. Segunda. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2001. p. 59-107.
 210. Soto Álvarez, Javier. Capítulo XIV. Análisis de sensibilidad y manejo de la incertidumbre en las evaluaciones económicas. En: *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*. New York: Springer; 2013.
 211. Cresswell KM, Bates DW, Sheikh A. Ten key considerations for the successful implementation and adoption of large-scale health information technology. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(e1):e9-13.
 212. Parlamento Europeo. Directiva 2007/47/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de septiembre de 2007 por la que se modifica la Directiva 90/385/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos, la Directiva 93/42/CEE del Consejo relativa a los productos sanitarios y la Directiva 98/8/CE relativa a la comercialización de biocidas [Internet]. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 247 sep 21, 2007. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2007/247/L00021-00055.pdf>
 213. El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo (Texto pertinente a efectos del EEE). *Diario Oficial de la Unión Europea* may 20, 2020.
 214. UNE Normalización Española. UNE-EN 62304:2007/A1:2016. Software de dispositivos médicos. Procesos del ciclo de vida del software. [Internet]. 2016 [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma?c=N0056471>
 215. International Organization for Standardization. ISO 14971:2019. Medical devices — Application of risk management to medical devices. [Internet]. 2019 [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/72704.html>
 216. International Organization for Standardization. IEC/TR 80002-1:2009. Medical device software -- Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software. [Internet]. 2009 [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.aenor.com/normas-y-libros/buscador-de-normas/iso/?c=054146>
 217. European Commission. Health technology and Cosmetics. MEDDEV 2.7/1 rev 4 Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC [Internet]. 2016 [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: [file:///C:/Users/User/Downloads/2_7_1_rev4_en%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/2_7_1_rev4_en%20(4).pdf)
-

-
218. Wright KR, Dekarske B, Clark JS, Chaffee BW. Parenteral product error detection before and after implementation of intravenous workflow management technology. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(1):5-15.
219. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Capítulo 8. Actividad Asistencial. En: Memoria de gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública Año 2016 [Internet]. Primera. Edición online. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; 2017 [citado 21 de abril de 2018]. p. 146. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/157385/7010101/08.+SGGT+--+Actividad+asistencial+2016-2.pdf>
220. Almenar Cubell D, Bernárdez B, Carrasco J, López I, Moya A, Orueta R, et al. Continuidad asistencial del paciente con antineoplásicos orales. *Real Academia Nacional de Farmacia.* [Internet]. N. Víctor Jiménez Torres; 2015. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/funda/article/view/1546/1635>
221. European Medicines Agency. ICH E6 (R2) Good clinical practice [Internet]. 2016 [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
222. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE-A-2007-12945. Boletín Oficial del Estado jul 4, 2007 p. 28826-48.
223. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. 64ª Asamblea General [Internet]. Fortaleza, Brasil.; 2013 [citado 7 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
224. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE-A-2018-16673. p. 119788-857.
225. Delgado Rodríguez, Miguel, Llorca Díaz, Javier, Doménech Massons, José M. Unidad Didáctica 2. Validez de una prueba diagnóstica. En: Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos. Barcelona: Signo; 2010.
226. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infectol.* 2012;29(2):138-41.
227. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012799.
228. Sittig DF, Singh H. Eight rights of safe electronic health record use. *JAMA.* 2009;302(10):1111-3.
229. Aibar Remón C, Aranaz Andrés JM. UNIDAD DIDÁCTICA 7: No debería ocurrir y ¿por qué ocurrió?: Estudio prospectivo del riesgo asistencial y valoración retrospectiva de los sucesos adversos. [Internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid; 2007 [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/formacion/tutoriales/MS-CD1/pdfs/UNIDAD7.pdf>
230. Institute for Healthcare Improvement (IHI). QI Essentials Toolkit: Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) [Internet]. Institute for Healthcare Improvement, Cambridge. Cambridge, Massachusetts, USA; 2017 [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/FailureModesandEffectsAnalysisTool.aspx>
231. Joint Commission Resources I. Failure mode and effects analysis in health care: proactive risk reduction. Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission Resources; 2010.
-

-
232. Fundación Iberoamericana para la Gestión de la Calidad (FUNDIBEQ). Análisis Modal de Fallos y Efectos (A.M.F.E.) [Internet]. FUNDIBEQ. Madrid.; 2002 [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.concretonline.com/pdf/SERVICIOS/04_calidad/art_tec/amfe.pdf
233. Ashley L, Armitage G, Neary M, Hollingsworth G. A practical guide to failure mode and effects analysis in health care: making the most of the team and its meetings. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2010;36(8):351-8.
234. Climente Martí, M., Jiménez Torres, N V. Manual para la Atención Farmacéutica. Tercera Edición. Valencia: AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset; 2005.
235. Bestratén Balloví M, Orriols Ramos MR, Mata París C. NTP 679: Análisis modal de fallos y efectos. AMFE [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT).Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España, Madrid; 2004 [citado 21 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_679.pdf
236. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, Nudell T. Using health care failure mode and effect analysisTM: the VA National Center for Patient Safety's prospective risk analysis system. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002;28(5):248–267.
237. Shiffler RE. Maximum Z Scores and Outliers. *Am Stat.* 1988;42(1):79-80.
238. Garriga Jiménez J. Sistema de almacén y dispensación robotizada de productos farmacéuticos. [Vic]: Universitat de Vic. Escola Politècnica Superior; 2008.
239. Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J, Doménech Massons JM. Unidad Didáctica 2. Estudios experimentales puros. En: Estudios experimentales. Sant Boi de Llobregat, Barcelona: Signo; 2010.
240. LEY 11/2012, de 27 de diciembre, de Presupuestos de la Generalitat para el ejercicio 2013. BOE-A-2013-664. dic, 2012 p. 3813-975.
241. Generalitat Valenciana. LEY 6 2013, de 26 de diciembre, de Presupuestos de la Generalitat para el ejercicio 2014. dic, 2013.
242. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo (sistema IPC base 2016) [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. 2020 [citado 13 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/varipc/>
243. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE-A-2010-8228. may 20, 2010 p. 45070-128.
244. Anguita JC, Labrador JR, Campos JD, Casas Anguita J, Repullo Labrador J, Donado Campos J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (I). *Aten Primaria.* 2003;31(8):527–538.
245. Anguita J, Labrador J, Campos J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (II). *Aten Primaria.* 2003;31(9):592–600.
246. Departamento de Evaluación y Calidad. Guía para medir la satisfacción respecto a los servicios prestados. Gobierno de Navarra; 2012.
247. International Organization for Standardization (ISO). ISO 10004:2012. Quality management -- Customer satisfaction -- Guidelines for monitoring and measuring [Internet]. 2012 [citado 20 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:56869:en>
248. Escobar-Pérez J, Cuervo-Martínez, A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Av En Medición.* 2008;6:27-36.
-

-
249. Siegel S, Aragon Borja LE, Castellan NJ, Fierros Davila LE. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. México D.F. (México): Editorial Trillas; 2005.
250. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16(3):297-334.
251. Streiner DL. Starting at the Beginning: An Introduction to Coefficient Alpha and Internal Consistency. *J Pers Assess*. 2003;80(1):99-103.
252. Microsoft. Microsoft Excel. Redmond, Washington, EEUU: Microsoft Corporation;
253. International Business Machines Corporation (IBM). SPSS Statistical Package for Social Sciences. Armonk, Nueva York: IBM Corporation;
254. Massons JMD, Granero R. Unidad Didáctica 11. Comparación de dos medias: pruebas t. Barcelona: Signo; 2009.
255. Doménech Massons, José M, Granero, R. Unidad Didáctica 10. Relación entre dos variables categóricas. Pruebas de χ^2 . Barcelona: Signo; 2009.
256. Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J, Doménech Massons JM. Unidad Didáctica 3. Medidas de frecuencia y asociación. En: Investigación científica: fundamentos metodológicos y estadísticos. Barcelona: Signo; 2010.
257. Doménech Massons JM, Navarro Pastor JB. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. Sant Boi de Llobregat, Barcelona: Signo; 2017.
258. Doménech Massons JM, Navarro Pastor JB. Unidad Didáctica 2. Construcción de un modelo de regresión logística. En: Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. 5ª Edición. Sant Boi de Llobregat, Barcelona: Signo; 2010.
259. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol*. enero de 1989;129(1):125-37.
260. Doménech Massons JM, Granero R. Descripción de datos categóricos. Barcelona: Signo; 2009.
261. Doménech Massons JM, Granero R. Descripción de datos cuantitativos. Barcelona: Signo; 2009.
262. Escudero-Vilaplana B. Trazabilidad de medicamentos oncohematológicos a través de códigos de captura de datos. *Farm Hosp*. 2017;(5):649-50.
263. GS1 Healthcare. GS1 healthcare Discussion paper on facilitating the implementation of the EU Falsified Medicines Directive with GS1 Standards [Internet]. 2014 [citado 29 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.gs1.org/docs/healthcare/GS1_Global_FM_%20Readines_%20Paper.pdf
264. GS1 Healthcare. Recommendations on a harmonised implementation of the EU Falsified Medicines Directive using GS1 standards [Internet]. 2016 [citado 29 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.gs1.org/sites/default/files/docs/healthcare/position-papers/final_recommendations_harmonised_implementation_fmd_using_gs1_dec2016.pdf
265. Herranz A. Directiva Europea de Medicamentos Falsificados: luces y sombras para la Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*. 2018;(02):43-44.
266. Gorgas Torner MQ, Frías López MC, de Pedro Ambrosio V. Sistemas de trazabilidad integral de administración de citotóxico. *Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña* [Internet]. 2014 [citado 1 de julio de 2019];12(4). Disponible en:
-

-
- https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1036/butll_prev_errors_medicacio_catalunya%20_2014_12_04_cas.pdf?sequence=6&isAllowed=y
267. Caulfield HJ, Maloney WT. Improved Discrimination in Optical Character Recognition. *Appl Opt.* 1969;8(11):2354.
268. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La densidad: información imprescindible para el control gravimétrico en la elaboración de preparados estériles. *Farmacotecnia. Boletín Informativo.* [Internet]. 2018 [citado 27 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/documentos/BOLETIN_22018_FINAL.1306.pdf
269. Roberts PA, Valgus JM, Willoughby IR, Amerine LB. Need for specific-gravity values in adopting gravimetric measurement in sterile compounding. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(12):871-2.
270. Creus Baró N. Sistemas de control en la elaboración de preparados antineoplásicos. En: *Nuevas Tecnologías Aplicadas al Servicio de la Farmacia: Proceso de Uso de Medicamentos Citostáticos.* Primera Edición. Madrid: Astellas Pharma, SA; 2014.
271. Sendra-García A, Martínez-Gómez MA, Albert-Marí A, Jiménez-Torres NV, Climente-Martí M. Quantitative and qualitative control of antineoplastic preparations: Gravimetry versus HPLC. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2019;25(5):1204-16.
272. White R, Cassano-Piché A, Fields A, Cheng R, Easty A. Intravenous chemotherapy preparation errors: patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2014;20(1):40-6.
273. Moniz TT, Chu S, Tom C, Lutz P, Arnold A, Gura KM, et al. Sterile product compounding using an i.v. compounding workflow management system at a pediatric hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(15):1311-7.
274. Reece K M. Maximizing the Utility of IV Workflow Software. *Pharmacy Purchasing and Products.* 2016.
275. Technology and error-prevention strategies: Why are we still overlooking the IV room? [Internet]. 2015 [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/showarticle.aspx?id=98>
276. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs. *J Oncol Pract.* 2012;8(6):344-9.
277. Cotteret C, Marry S, Loeuillet R, Videau M, Cisternino S, Schlatter J. A virtual centralized cytotoxic preparation unit simulation to evaluate the pharmacy staff knowledge. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(5):1187-94.
278. Amerine LB, Reece KM. Current Considerations for Meeting the ISMP Standard for Gravimetric Preparation. *ASHP Midyear 2017.* :72.
279. Deng Y, Lin AC, Hingl J, Huang G, Altaye M, Maynard H, et al. Risk factors for i.v. compounding errors when using an automated workflow management system. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(12):887-93.
280. Lin AC, Deng Y, Thaibah H, Hingl J, Penm J, Ivey MF, et al. The impact of using an intravenous workflow management system (IVWMS) on cost and patient safety. *Int J Med Inf.* 2018;115:73-9.
-

-
281. Palma E, Bufarini C. Robot-assisted preparation of oncology drugs: The role of nurses. *Int J Pharm.* 2012;439(1-2):286-8.
282. Masini C, Nanni O, Antaridi S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2014;71(7):579-85.
283. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). Chapter 2.9.6. Uniformity of content of single-dose preparations. En: *European Pharmacopoeia (Ph Eur)*. 10 th Edition. 2019.
284. Ulas A, Silay K, Akinci S, Dede DS, Akinci MB, Sendur MAN, et al. Medication Errors in Chemotherapy Preparation and Administration: a Survey Conducted among Oncology Nurses in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(5):1699-705.
285. Aguilera Vicente T, Vuelta Arce M, Monfort Cervera MP, Pardo Sánchez R. Análisis de los errores de prescripción y preparación de medicamentos citostáticos detectados en un Servicio de Farmacia. *Aten Farm.* 2011;13(4):239-43.
286. Martínez Iturriaga S, Barajas Santos MT, Alfaro Olea A, Aibar Abad MP, Hurtado Gómez MF. Puntos de control para la prevención de errores de medicación citostática. *Rev OFIL.* 2014;24(2):67-75.
287. Kovacic L, Chambers C. Look-alike, sound-alike drugs in oncology. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(2):104-18.
288. Müller T. Typical Medication Errors in Oncology: Analysis and Prevention Strategies. *Oncol Res Treat.* 2003;26(6):539-44.
289. Gilbert RE, Kozak MC, Dobish RB, Bourrier VC, Koke PM, Kukreti V, et al. Intravenous Chemotherapy Compounding Errors in a Follow-Up Pan-Canadian Observational Study. *J Oncol Pract.* 2018;14(5):e295-303.
290. Müller T. Typical Medication Errors in Oncology: Analysis and Prevention Strategies. *Oncol Res Treat.* 2003;26(6):539-44.
291. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, Ferner RE. Republished paper: Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Postgrad Med J.* 2010;86(1022):734-8.
292. Agencia Española del Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Etopósido Tevagen 20mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62169/FT_62169.html#6-datos-farmac-uticos
293. Pérez Ricart A, Mestre Galofré L, Farriols Danés A, Carreras Soler MJ, Renedo Miró B, Martínez Cutillas J, et al. "Control de producción cualitativo-cuantitativo y trazabilidad en la preparación de citostáticos ". En: 58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga; 2013.
294. Marchiori M, Menegazzo C, Pedrocca N, Pregnolato S, Rossetti C, Tomaselli G, et al. A gravimetric method for the quali-quantitative control of anticancer drugs. *Eur J Hosp Pharm.* 2014;21(2):87-90.
295. Commitee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency (EMA). Guidance on the Investigation of Bioequivalence [Internet]. 2010 [citado 2 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
-

-
296. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). Chapter 2.9.40. Uniformity of dosage units. En: *European Pharmacopoeia (Ph Eur)*. 10 th Edition. 2019.
297. German Pharmacopoeia-Deutsches Arzneibuch DAB 10. Monograph V 5.2.: Uniformity of single dose drugs. Stuttgart: Kommentar Deutscher Apothekerverlag; 1991.
298. Pérez Huertas P. Dose banding aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura. *Farm Hosp*. 2015;(4):210-6.
299. National Institute for health and Care Excellence. Chemotherapy dose standardisation. Key therapeutic topic [KTT22]. [Internet]. 2018 [citado 8 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/kt22/resources/chemotherapy-dose-standardisation-pdf-58758009841861>
300. Albert Marí A, Gil Moya, Ana. Controversias del dose banding o dosis estandarizadas. En: 10 temas candentes en farmacia oncohematológica. 2018.
301. National Health Service in England (NHS). Dose Banded Chemotherapy Standardised Product Specifications [Internet]. NHS. [citado 2 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-b/b02/dose-banded-chemotherapy-standardised-product-specifications/>
302. Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA). Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents. A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association [Internet]. 2017 [citado 2 de noviembre de 2019]. Disponible en: http://www.hoparx.org/images/hopa/resource-library/professional-tools/Dose_Rounding_Position_Paper_Final.pdf
303. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*. 2012;107(7):1100-6.
304. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):708-20.
305. Clinical Trials Monitoring Branch. Cancer Therapy Evaluation Program. Division of Cancer Treatment and Diagnostic. National Cancer Institute. NCI Guidelines for Auditing Clinical Trials for the NCI National Clinical Trials Network (NCTN) Program Including NCI Community Oncology Research Program (NCORP) and NCORP Research Bases. [Internet]. 2017 [citado 2 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/docs/ctmb_audit_guidelines.pdf
306. Vandyke TH, Athmann PW, Ballmer CM, Kintzel PE. Cost avoidance from dose rounding biologic and cytotoxic antineoplastics. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(5):379-83.
307. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
308. Weber JS, O'Day S, Urba W, Powderly J, Nichol G, Yellin M, et al. Phase I/II Study of Ipilimumab for Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5950-6.
309. Gill KL, Machavaram KK, Rose RH, Chetty M. Potential Sources of Inter-Subject Variability in Monoclonal Antibody Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(7):789-805.
310. Imamura CK. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic properties. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;34(1):14-8.
311. Erstad AJ, Erstad BL, Nix DE. Accuracy and reproducibility of small-volume injections from various-sized syringes. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(8):748-50.
-

312. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *PharmacoEconomics Span Res Artic.* 2007;4(3):97-107.
313. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746-61.
314. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015 [citado 5 de febrero de 2018]. 73 p. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.). Disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/3382aaa2-cb58-11e5-a9c5-a398589805dc/SESCS%202015_Umbral%20C.O.%20AVAC.pdf
315. Ley 20/2017, de 28 de diciembre, de tasas. Comunitat Valenciana. BOE-A-2018-1870. 38 p. 16727-976.
316. Ley 27/2018, de 27 de diciembre, de medidas fiscales, de gestión administrativa y financiera y de organización de la Generalitat. BOE-A-2019-1987. 39 p. 13864-982.
317. Nerich V, Borg C, Villanueva C, Thiery-Vuillemin A, Helias P, Rohrllich P-S, et al. Economic impact of prescribing error prevention with computerized physician order entry of injectable antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2013;19(1):8-17.
318. Maviglia SM. Cost-Benefit Analysis of a Hospital Pharmacy Bar Code Solution. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):788.

ANEXOS

Anexo I a. Sobrellenado existente en las presentaciones de vehículo utilizadas en la preparación de quimioterapia parenteral

Tabla 8.1. Sobrellenado en las presentaciones de suero fisiológico 0,9%*.

Suero Fisiológico (Viaflo®)				
Volumen nominal (mL)	Volumen medio (mL)		Sobrellenado (%)	
	Media	(IC95%)	Media	(IC95%)
50	58,62	(58,29 - 58,95)	17%	(17% - 18%)
100	110,52	(110,35 - 110,69)	11%	(10% - 11%)
250	268,87	(268,72 - 269,03)	8%	(7% - 8%)
500	532,55	(531,77 - 533,32)	7%	(6% - 7%)
1000	1050,47	(1049,49 - 1051,45)	5%	(5% - 5%)

*Volúmenes medios de las diferentes presentaciones (incluido el sobrellenado)

Tabla 8.2. Sobrellenado en las presentaciones de glucosa 5%*.

Glucosa (Fleboflex®)				
Volumen nominal (mL)	Volumen medio (mL)		Sobrellenado (%)	
	Media	(IC95%)	Media	(IC95%)
50	60,96	(60,46 - 61,46)	22%	(21% - 23%)
100	107,58	(107,45 - 107,71)	8%	(7% - 8%)
250	266,72	(266,63 - 266,82)	7%	(7% - 7%)
500	532,27	(531,8 - 532,73)	6%	(6% - 7%)

*Volúmenes medios de las diferentes presentaciones (incluido el sobrellenado)

Tabla 8.3. Sobrellenado en las presentaciones de glucosalino*.

Glucosalino (Fleboflex®)				
Volumen nominal (mL)	Volumen medio (mL)		Sobrellenado (%)	
	Media	(IC95%)	Media	(IC95%)
1000	1085,37	(1084,54 - 1086,19)	8,54 %	(8,45 % - 8,62%)

*Volúmenes medios de las diferentes presentaciones (incluido el sobrellenado)

Anexo Ib. Informes del control de calidad tecnológico obtenidos con el módulo de estadística de ePASE®

Control Cualitativo Incidencias

F5. Guardar F7. Vista previa F8. Imprimir Esc. Cerrar F12. Conf. Pantalla

Mostrar Agrupaciones Ordenación Totales Filtro Ejecutar Consulta

Informes Gráficas

Incidencia/ Acción	Componente	Nº Adm/ Prep
Identificación Omitida	S.GLUCOSAT 5% PLÁSTIC	252539
Componente Correcto	OXALIPLATINO	252539
Identificación Omitida	S.GLUCOSAT 5% PLÁSTIC	252540
Componente Correcto	FOLINATO CALCICO	252540
Componente Correcto	FOLINATO CALCICO	252540
Componente Incorrecto	FOLINATO CALCICO	252540
Componente Correcto	FOLINATO CALCICO	252540
Identificación Omitida	S.FISIOLÒGIC PLÁSTIC	252541
Componente Correcto	5-FLUORO-URACILO	252541
Identificación Omitida	S.FISIOLÒGIC BOSSA	252542
Componente Correcto	5-FLUORO-URACILO	252542
Identificación Omitida	S.FISIOLÒGIC PLÁSTIC	252512
Componente Correcto	Bevacizumab	252512
Componente Correcto	Bevacizumab	252512
Identificación Omitida	S.FISIOLÒGIC PLÁSTIC	252514
Componente Correcto	IRINOTECAN	252514
Identificación Omitida	S.GLUCOSAT 5% PLÁSTIC	252515
Componente Correcto	FOLINATO CALCICO	252515
Componente Correcto	FOLINATO CALCICO	252515
Código Incorrecto	FOLINATO CALCICO	252515
Identificación Omitida	S.FISIOLÒGIC PLÁSTIC	252516
Componente Correcto	5-FLUORO-URACILO	252516
Componente Correcto	5-FLUORO-URACILO	252516
Identificación Omitida	S.FISIOLÒGIC BOSSA	252517
Componente Correcto	5-FLUORO-URACILO	252517
Componente Correcto	Cetuximab	252500

374 registros procesados.
Tiempo Consulta 00:00:00

Insertar Porcentajes Separar Agrupaciones Impresión Horizontal

Figura 8.1. Estadística del control cualitativo (incidencias/ acciones).

Control Cualitativo Trazabilidad por paciente

F5. Guardar F7. Vista previa F8. Imprimir Esc. Cerrar F12. Conf. Pantalla

Mostrar Agrupaciones Ordenación Totales Filtro Ejecutar Consulta

Informes Gráficas

Paciente y NHC / Protocolo / Fecha Programación / Presentación y Lote	Nº Adm/ Nº Prep
<input type="checkbox"/> Total	69
<input type="checkbox"/> Paciente y NHC: [redacted]	5
<input type="checkbox"/> Protocolo: FOLFOX 6 modificat + Bevacizumab	5
<input type="checkbox"/> Fecha Programación: 09/04/2018	5
Presentación y Lote:	5
Presentación y Lote: 5-FLUORO-URACIL 5000 MG/100 ML (Pw05295)	2
Presentación y Lote: BEVACIZUMAB 400mg/16ml; vial (N7198H03)	1
Presentación y Lote: FOLINAT CALCIC 300MG/30ML (17K01LA)	1
Presentación y Lote: OXALIPLATI 200mg/40ml; vial (W10544)	1
Presentación y Lote: OXALIPLATI 200mg/40ml; vial (W11069)	1
<input type="checkbox"/> Paciente y NHC: [redacted]	4
<input type="checkbox"/> Protocolo: FOLFIRI	4
<input type="checkbox"/> Fecha Programación: 09/04/2018	4
Presentación y Lote:	4
Presentación y Lote: 5-FLUORO-URACIL 5000 MG/100 ML (Pw04360)	2
Presentación y Lote: 5-FLUORO-URACIL 5000 MG/100 ML (Pw05295)	1
Presentación y Lote: FOLINAT CALCIC 300MG/30ML (17K01LA)	1
Presentación y Lote: IRINOTECAN 500MG/25ML (7ES5071)	1
<input type="checkbox"/> Paciente y NHC: [redacted]	1
<input type="checkbox"/> Protocolo: KRd_Cicle 1 (Carfilzomib/Lena)	1
<input type="checkbox"/> Fecha Programación: 09/04/2018	1
Presentación y Lote:	1
Presentación y Lote: CARFILZOMIB 60 MG VIAL (1083632D)	1
<input type="checkbox"/> Paciente y NHC: [redacted]	4
<input type="checkbox"/> Protocolo: FOLFOX 6 modificat	4
<input type="checkbox"/> Fecha Programación: 09/04/2018	4
Presentación y Lote:	4
Presentación y Lote: 5-FLUORO-URACIL 5000 MG/100 ML (Pw04360)	2
Presentación y Lote: FOLINAT CALCIC 300MG/30ML (17K01LA)	1
Presentación y Lote: OXALIPLATI 200mg/40ml; vial (W11069)	1
<input type="checkbox"/> Paciente y NHC: [redacted]	4
<input type="checkbox"/> Protocolo: FOLFOX 4	4
<input type="checkbox"/> Fecha Programación: 09/04/2018	4
Presentación y Lote:	4
Presentación y Lote: 5-FLUORO-URACIL 5000 MG/100 ML (Pw04360)	2
Presentación y Lote: FOLINAT CALCIC 300MG/30ML (17K01LA)	1
Presentación y Lote: OXALIPLATI 200mg/40ml; vial (W11069)	1
Presentación y Lote: XERINGA 50 ML (17K01LA)	1

Figura 8.2. Estadística del control de calidad cualitativo (trazabilidad paciente/lote). Informe base con el resultado del control cualitativo de las preparaciones (lectura del código DM de las especialidad farmacéuticas utilizadas).

Control Cuantitativo de las Preparaciones

F5. Guardar F7. Vista previa F8. Imprimir Esc. Cerrar F12. Conf. Pantalla

Mostrar Agrupaciones Ordenación Totales Filtro Ejecutar Consulta

Informes Gráficas

Fecha Programación	NHC	Nº Adm/ Nº Pre	Componente	Peso Teórico (g)	Peso Real (g)	Dosis Prescrita	Dosis Preparada	Desvío Dosis (%)	Resultado	Estado Pesada Mezcla	Usuario Prep
09/04/2018		252494	Bevacizumab	39,55	39,5	960	958,8	-0,13	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252495	S.FISIOLÒGIC PLÀSTIC	472,6	485,92	463,33	476,66	2,82	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252495	PACLITAXEL	34,1	34,1	220	220	0,00	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252496	S.GLUCOSAT 5% PLÀSTIC	468,64	490,43	464	485,79	4,65	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252496	CARBOPLATI	36,36	36,2	360	358,4	-0,44	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252500	Cetuximab	195,94	194,2	970	961,4	-0,89	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252501	S.GLUCOSAT 5% PLÀSTIC	426,22	443,99	422	439,77	4,17	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252501	FOLINATO CALCICO	78,78	78,7	780	779,2	-0,10	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252502	S.FISIOLÒGIC PLÀSTIC	38,35	42,47	37,6	41,72	10,74	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252502	5-FLUORO-URACILO	12,77	13	620	631,1	1,79	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252503	S.FISIOLÒGIC BOSSA	100	114,9	100	114,9	14,90	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252503	5-FLUORO-URACILO	76,22	0	3700	0	-100,00	Rechazado	Pendiente	
09/04/2018		252503	5-FLUORO-URACILO	76,22	75,9	3700	3684,5	-0,42	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252512	S.FISIOLÒGIC PLÀSTIC	86,9	96,49	85,2	94,79	11,03	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252512	Bevacizumab	15,24	15,2	370	368,9	-0,29	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252514	S.FISIOLÒGIC PLÀSTIC	493,17	505,5	483,5	495,83	2,50	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252514	IRINOTECAN	16,83	16,5	330	323,5	-1,96	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252515	S.GLUCOSAT 5% PLÀSTIC	432,28	457,35	428	453,07	5,80	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252515	FOLINATO CALCICO	72,72	72,7	720	719,8	-0,03	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252516	S.FISIOLÒGIC PLÀSTIC	36,31	42,27	35,6	41,56	16,42	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252516	5-FLUORO-URACILO	14,83	15	720	728,1	1,13	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252517	S.FISIOLÒGIC BOSSA	100	114,4	100	114,4	14,40	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252517	5-FLUORO-URACILO	88,58	89,9	4300	4364,1	1,49	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252520	S.GLUCOSAT 5% PLÀSTIC	212,1	226,65	210	224,55	6,86	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252520	FOLINATO CALCICO	40,4	40,1	400	397	-0,74	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252521	S.FISIOLÒGIC PLÀSTIC	34,68	39,92	34	39,24	15,11	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252521	5-FLUORO-URACILO	16,48	16,5	800	801	0,12	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252522	S.FISIOLÒGIC BOSSA	100	118,5	100	118,5	18,50	Aceptado	Pendiente	
09/04/2018		252522	5-FLUORO-URACILO	49,44	49	2400	2378,6	-0,89	Aceptado	Aceptado	
09/04/2018		252533	S.FISIOLÒGIC PLÀSTIC	491,64	502,06	482	492,42	2,12	Aceptado	Pendiente	

238 registros procesados.
Tiempo Consulta 00:00:00

Insertar Porcentajes Separar Agrupaciones Impresión Horizontal

Figura 8.3. Estadística del control de calidad cuantitativo (por preparación). Informe base con el resultado del control gravimétrico por preparación.

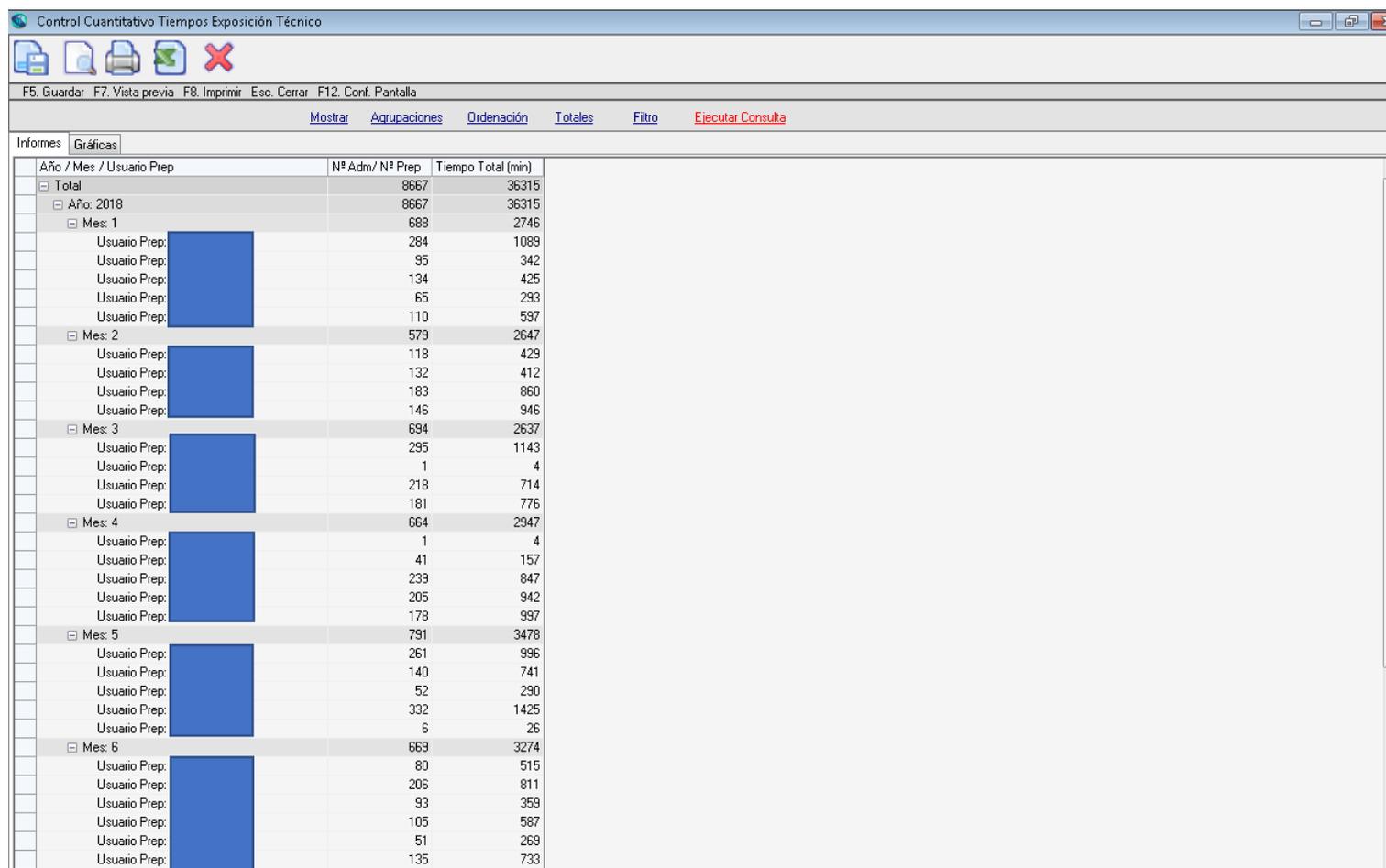


Figura 8.4. Estadística del control de calidad cuantitativo (por tiempo de exposición por manipulador).

Control Cuantitativo Tiempos por Mezcla

F5. Guardar F7. Vista previa F8. Imprimir Esc. Cerrar F12. Conf. Pantalla

Mostrar Agrupaciones Ordenación Totales Filtro Ejecutar Consulta

Informes Gráficas

Componente / Nº Adm/ Nº Prep	F. Inicio Preparación Mezcla	F. Fin Preparación Mezcla	Tiempo Total (min)
Total			
Componente: 5-FLUORO-URACILO			
Nº Adm/ Nº Prep: 260655	04/09/2018 8:29	04/09/2018 8:31	1
Nº Adm/ Nº Prep: 260656	04/09/2018 8:31	04/09/2018 8:34	2
Nº Adm/ Nº Prep: 260754	04/09/2018 8:15	04/09/2018 8:17	1
Nº Adm/ Nº Prep: 260771	04/09/2018 8:19	04/09/2018 8:20	1
Nº Adm/ Nº Prep: 260879	04/09/2018 8:54	04/09/2018 8:55	1
Nº Adm/ Nº Prep: 260880	04/09/2018 8:55	04/09/2018 8:58	3
Nº Adm/ Nº Prep: 260945	04/09/2018 12:06	04/09/2018 12:08	1
Nº Adm/ Nº Prep: 260946	04/09/2018 12:08	04/09/2018 12:11	3
Nº Adm/ Nº Prep: 260947	04/09/2018 13:13	04/09/2018 13:17	3
Nº Adm/ Nº Prep: 260948	04/09/2018 13:45	04/09/2018 13:48	2
Componente: Azacitidina			
Nº Adm/ Nº Prep: 260791	04/09/2018 9:11	04/09/2018 9:12	1
Componente: Bevacizumab			
Nº Adm/ Nº Prep: 260875	04/09/2018 8:46	04/09/2018 8:49	2
Componente: CARBOPLATi			
Nº Adm/ Nº Prep: 260840	04/09/2018 9:08	04/09/2018 9:10	2
Nº Adm/ Nº Prep: 260928	04/09/2018 12:13	04/09/2018 12:15	1
Componente: Carfilzomib			
Nº Adm/ Nº Prep: 260787	04/09/2018 8:37	04/09/2018 8:40	3
Nº Adm/ Nº Prep: 260799	04/09/2018 8:34	04/09/2018 8:36	1
Componente: Cetuximab			
Nº Adm/ Nº Prep: 260884	04/09/2018 9:27	04/09/2018 9:32	5
Componente: FOLINATO CALCICO			
Nº Adm/ Nº Prep: 260652	04/09/2018 8:25	04/09/2018 8:27	2
Nº Adm/ Nº Prep: 260753	04/09/2018 8:12	04/09/2018 8:14	2
Nº Adm/ Nº Prep: 260770	04/09/2018 8:17	04/09/2018 8:19	1
Nº Adm/ Nº Prep: 260878	04/09/2018 8:51	04/09/2018 8:54	3
Nº Adm/ Nº Prep: 260944	04/09/2018 12:03	04/09/2018 12:06	3
Componente: GEMCITABINA			
Nº Adm/ Nº Prep: 260892	04/09/2018 11:54	04/09/2018 11:56	1

Figura 8.5. Estadística del control de calidad cuantitativo (por tiempo de preparación).

Anexo IIa. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica



Figura 8.6. Aprobación del proyecto de investigación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr Peset.

Anexo IIb. Especialidades farmacéuticas y material fungible utilizados en la preparación de quimioterapia

Tabla 8.4. Características de las especialidades farmacéuticas utilizadas en la preparación de quimioterapia (antineoplásicos y fármacos de soporte).

FÁRMACO	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	FABRICANTE	CNA	RECONSTITUCIÓN		SOLUCIÓN		
					Reconstituyente	Concentración (mg/mL)	Densidad (g/mL)	Volumen final vial (mL)
Alemtuzumab	CAMPATH® 30 mg/1 mL	Genzyme	010574	No	-----	30	1,014	1,15
Azacitidina	VIDAZA® 100 mg	Celgene Europe LTD	662081	Si	API 4 mL	24,36	1,005	4,1
Bendamustina	LEVACT® 100 mg	Astellas Pharma	672241	Si	API 40 mL	2,5	0,998	40*
	LEVACT® 25 mg	GMBH	672240	Si	API 10 mL	2,5		
Bevacizumab	AVASTIN® 400 mg/16 mL	Roche	650603	No	-----		1,030	16
Bleomicina	BLEOMICINA MYLAN® 15.000 UI	Mylan Pharmaceuticals	672703	Si	SF 10 mL	1,5	1,003	10*
Bortezomib	VELCADE® 3,5 mg	Jassen-Cilag	820910	Si	SC SF 1,4 mL IV SF 3,5 mL	SC= 2,5 IV= 1	1,01	SC 1,4 IV 3,5 *
Brentuximab	ADCETRIS® 50 mg	Takeda Pharma	695032	Si			1,029	11
Busulfan	BUSILVEX® 60 mg/ 10 mL	Pierre Fabre Medicament	660371	No	-----	6	1,069 (1,064 - 1,074)	10,7 (10,4-11,0)
Carboplatino	C. PHARMACIA® 450 mg/ 45 mL	Pharmacia Nostrum SA	664732	No	-----	10	1,004	45
Carmustina	BICNU® 100 mg	Emcure pharma UK LTD	Extranjero	Si	ET 3mL+API 27mL	3,33	0,81 (0,79-0,83)	30*
Cetuximab	ERBITUX® 100 mg/ 20 mL	Merk KGAA	658752	No	-----	5	1,0105	20+0,6 (3%)
Ciclofosfamida	GENOXAL® 1 g	Baxter Oncology, GMBH	672085	Si	SF 50 mL	20	0,997	50*
Cisplatino	C. ACCORD® 100 mg/100 mL	Accord healthcare, S.L.U	683048	No	-----	1	1,000	100
	C. ACCORD® 50 mg/50 mL		683047	No	-----	1	1,000	50
	C. FERRER FARMA® 50 mg/100mL		657916	No	-----	0,5		100
	C. PHARMACIA® 100 mg/100 mL		664585	No	-----	1		100

Tabla 8.4 (continuación). Características de las especialidades farmacéuticas utilizadas en la preparación de quimioterapia (antineoplásicos/de soporte).

FÁRMACO	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	FABRICANTE	CNA	RECONSTITUCIÓN		SOLUCIÓN		
					Reconstituyente	Concentración (mg/mL)	Densidad (g/mL)	Volumen final vial (mL)
Citarabina	C. PFIZER® 100 mg	Pfizer SL	608612	Sí	API 5 mL	20	1,008	5*
	C. PFIZER® 500 mg		608661	Sí	API 10 mL	50	1,018	10*
Citarabina liposomal	DEPOCYTE® 50 mg/10 mL	Pacira limited	812065	No	-----	5		
Dacarbazina	D. MEDAC® 500 mg	Medac MBH	656576	Sí	API 50 mL	10	1,003	50*
Daunorubicina	DAUNOBLASTINA® 20 mg	Pfizer SL	740233	Sí	SF 10 mL	2	1,0062	10*
Denosumab	XGEVA® 120 mg/1,7 mL (AMGEN)	Amgen Europe B.V	682806	No	-----	70,6	1,000	1,7
Docetaxel	D. ACTAVIS® 80 mg/4 mL		673413	No	-----	20	0,945 (0,926 – 0,964)	4,45 (4,31-4,59)
	D. TEVA® 80 mg/2 mL	TEVA PHARMA S.L.U.	664636	No	-----	40		2 (3,40±0,2)
Doxorubicina	D. TEDEC® 50 mg/25 mL	TEDEC-MEIJ FARMA, S.A.	999958	No	-----	2	1,004	25
	FARMIBLASTINA® 50 mg	Pfizer SL	958314	Sí	API/SF 25 mL	2	1,005	25
Doxorubicina Liposomal	MYOCET® 50 mg	Teva BV	919183	Sí	SF20mL+lip5mL	2		25*
Doxorubicina Liposomal Pegilada	CAELYX® 20 mg/10 mL	Janssen-Cilag International N.V	674127	No	-----	2	1,036 (1,034-1,038)	10
Epirubicina	E. HOSPIRA® 50 mg/25 mL		654366	No	-----	2	1,010	25
	E. TEVA® 50 mg/25 mL	TEVA PHARMA S.L.U.	667348	No	-----	2	1,001	25
	FARMORUBICINA® 50mg/25 mL	Pfizer SL	697619	No	-----	2	1,0004	25
Eribulina	HALAVEN® 0,88 mg/2 mL	EISAI LTD	677713	No	-----	0,44	0,989	2
Etopósido	ETOPOPHOS® 100 mg		Extranjero	No				
	E. TEVA® 100 mg/5 mL	TEVA PHARMA S.L.U.	772397	No	-----	20	1,0315 (1,025)	5 (NTL)
	E. TEVAGEN® 100 mg/5 mL	TEVA PHARMA S.L.U.	661950	No	-----	20		5 (NTL)

Tabla 8.4 (continuación). Características de las especialidades farmacéuticas utilizadas en la preparación de quimioterapia (antineoplásicos/de soporte).

FÁRMACO	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	FABRICANTE	CNA	RECONSTITUCIÓN		SOLUCIÓN		
					Reconstituyente	Concentración (mg/mL)	Densidad (g/mL)	Volumen final vial (mL)
Fludarabina	BENEFLUR® 50 mg	GENZYME EUROPE, BV	687616	Sí	API 2 mL	25		2
	F. TEVA® 50 mg/2 mL	TEVA PHARMA S.L.U.	659469	No	-----	25	1,023	2 (NTL)
5-FU	F.ACCORD® 5 g/100 mL	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U	603544	No	-----	50	1,029	100
	F. FERRER FARMA® 5 g/100 mL			No				
Fotemustina	MUSTOFORAN® 208 mg	Les Laboratoires Servier	773663	Sí	4 mL etanol 96%	50	0,876 (23°C)	4,16
Gemcitabina	G. ACCORD® 1000 mg	CCORD HEALTHCARE, S.L.U	667710	Sí	SF 25 mL	38,02	1,030	26,3
	G. ACCORD® 2000 mg		682537	Sí	SF 50 mL		1,030	52,6
	G. ACTAVIS® 1000 mg		664580	Sí	SF 25 mL			26,3
	G. HOSPIRA® 1000 mg/26,3 mL	HOSPIRA UK LIMITED	680708	No	-----		1,015	26,3
	G. HOSPIRA® 2000 mg/52,6 mL		680706	No	-----		1,015	26,3
Idarubicina	ZAVEDOS® 10 mg	Pfizer SL	699694	Sí	API 10 mL	1	1,002	10*
Ifosfamida	TRONOXAL® 1 g	BAXTER, S.L.	949891	Sí	SF 25 mL	40	1,015	25*
Ipilimumab	YERVOY® 200 mg/40 mL	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	682084	No	-----	5	1,006	40
	YERVOY® 50 mg/10 mL		682152	No	-----			10
Irinotecan	I. ACCORD® 500 mg/25 mL	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U	687014	No	-----	20	1,020	25
	I. HOSPIRA® 100 mg/5 mL	HOSPIRA UK LIMITED	814947	No	-----	20	1,010	25
	I. HOSPIRA® 500 mg/25 mL		651534	No	-----	20	1,010	25

Tabla 8.4 (continuación). Características de las especialidades farmacéuticas utilizadas en la preparación de quimioterapia (antineoplásicos/de soporte).

FÁRMACO	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	FABRICANTE	CNA	RECONSTITUCIÓN		SOLUCIÓN		
					Reconstituyente	Concentración (mg/mL)	Densidad (g/mL)	Volumen final vial (mL)
Levofolinico Acido	ISOVORIN® 175mg/38 mL	WYETH FARMA, S.A.	683060	No	-----	4,6	1,009	38
Melfalan	M.ASPEN® INYECTABLE 50mg*o		679779	Sí	Dis 10 mL	5	1,044	10*
MESNA	UROMITEXAN® 200 mg/2 mL	BAXTER, S.L	654252	No	-----	100	1,045-1,055	2,150
Metil-prednisolona	SOLU-MODERIN® 500 mg	PFIZER, S.L.	608547	Sí	7,8 mL	60	1,000	8,37
	SOLU-MODERIN® 125 mg		608539	Sí	2 mL	58	1,000	2,143
Metoclopramida	PRIMPERAN® 100 mg/5mL	SANOFI AVENTIS, S.A.	886531	No				5
Metotrexato	M. PFIZER® 50 mg/2 mL	PFIZER, S.L	658971	No	-----	25	1,013	2
	M. WYETH® 5 g/200 mL	WYETH FARMA, S.A.	975011	No	-----	25		200
Mitomicina	MITOMYCIN-C® 40 mg	INIBSA HOSPITAL, S.L.U.	659089	Sí	API 40 mL	1	1,005	40
Mitoxantrona	M. Ebewe® 20 mg/10 mL* MI. FERRER FARMA®				-----	2		10
	NOVANTRONE® 20 mg/10 mL	MYLAN IRE HEALTHCARE LIMITED	974931	No	-----	2	1,000	10,5 (10,0-11,0)
Oxaliplatino	ELOXATIN® 100mg/20 mL	SANOFI AVENTIS, S.A.	653032	No	-----	5		20
	O. ACCORD® 50 mg/10 mL		670696	No	-----			10
	O. ACCORD® 100 mg/20 mL	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U	670697	No	-----	5	1,010	20
	O. ACCORD® 200 mg/40 mL		673770	No	-----			40

Tabla 8.4 (continuación). Características de las especialidades farmacéuticas utilizadas en la preparación de quimioterapia (antineoplásicos/de soporte).

FÁRMACO	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	FABRICANTE	CNA	RECONSTITUCIÓN		SOLUCIÓN		
					Reconstitu-yente	Concentración (mg/mL)	Densidadol (g/mL)	Volumen final vial (mL)
Paclitaxel	P. ACCORD® 300 mg/50 mL	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U	676253	No	-----	6	0,932	50
	P. HOSPIRA® 100 mg/16,7 mL	HOSPIRA UK LIMITED	650082	No	-----	6	0,962	16,7
	P. HOSPIRA® 300 mg/50 mL		650084	No	-----	6	0,962	50
Panitumumab	VECTIBIX® 400 mg/20 mL	AMGEN EUROPE B.V	660253	No	-----	20	1,009	20
Pemetrexed	ALIMTA® 500 mg	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	650405	Sí	SF 20 mL	25	1,0234 (25°C)	20*
Rituximab	MABTHERA® 500 mg/50 mL	ROCHE REGISTRATION GMBH	657882	No	-----	10	1,010	50
Temsirolimus	TORISEL® 30 mg/1,2 mL	PFIZER EUROPE MA EEIG	659917	Sí	Vehículo 1,8 mL	10		3
Topotecan	HYCAMTIN® 4 mg	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED	658518	Sí	API 4 mL	1	1,005	4*
	T. TEVA® 4 mg/4 mL	TEVA B.V.	664469	No	-----	1	1,0009	4
Trabectedina	YONDELIS® 0,25 mg	PHARMA MAR, S.A	659927	Sí	API 5 mL	0,05	1,0067	5*
	YONDELIS® 1 mg		659928	Sí	API 20 mL	0,05	1,0067	20*
Trastuzumab	HERCEPTIN® 150 mg	ROCHE REGISTRATION GMBH	903674	Sí	API 7,2 mL	21	1,015	7,4
Vinblastina	VINBLASTINA® 10 mg	LABORATORIO STADA, S.L	654104	Sí	SF 10 mL	1	1,000	10*
Vincristina	V. PFIZER® 2 mg/2 mL	Pfizer SL	728709	No	-----	1	1,034	2
Vinflunina	JAVLOR® 250 mg/10 mL	PIERRE FABRE MEDICAMENT	663707	No	-----	25		10
Vinorelbina	NAVELBINE® 50 mg/5 mL		669382	No	-----	10		5

Tabla 8.5. Características de las especialidades farmacéuticas utilizadas en la preparación de quimioterapia (vehículos).

VEHÍCULO	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA	CAPACIDAD MÁXIMA (volumen aditivo)	ENVASE	FABRICANTE	CNA	
Glucosa 5%	GLUCOSA 5% Solución para perfusión intravenosa	50 mL 50 bolsas	127 mL (77 mL)		BAXTER, S.L.	617035
	GLUCOSADA GRIFOLS 5% Solución para perfusión	100 mL 50 bolsas	175 mL (75 mL)			936641
		250 mL 20 bolsas	375 mL (125 mL)	Fleboflex®	GRIFOLS, S.A.	936658
		500 mL 20 bolsas	635 mL (135 mL)			936666
	GLUCOSA 5% Solución para perfusión intravenosa	1.000 mL 10 bolsas	1255 mL (255 mL)	Viaflo®	BAXTER, S.L.	617357
Glucosa 5% + NaCl 0,33 %	GLUCOSA 5% Y CLORURO SÓDICO 0,33% Solución para perfusión	1.000 mL 10 bolsas	1255 mL (255 mL)	Viaflo®	BAXTER, S.L.	646026
Suero fisiológico 0,9%	CLORURO SÓDICO 0,9% Solución para perfusión	50 mL 50 bolsas	127 mL (77 mL)			618033
		50 mL 50 bolsas	157 mL (57 mL)	Viaflo®	BAXTER, S.L.	619023
		250 mL 30 bolsas	373 mL (123 mL)			619221
		500 mL 20 bolsas	718 mL (218 mL)			619247
		FISIOLOGICO MEIN Solución para perfusión	500 mL 12 frascos	500 mL	Vidrio	FRESENIUS KABI ESPAÑA, S.A.U.
	CLORURO SÓDICO 0,9% Solución para perfusión	1.000 mL 10 bolsas	1255 mL (255 mL)	Viaflo®	BAXTER, S.L.	619262

Tabla 8.6. Características del material fungible utilizado en la preparación de quimioterapia (sistemas de administración).

MATERIAL FUNGIBLE	DESCRIPCIÓN	VOLUMEN NOMINAL (CAPACIDAD MÁXIMA)	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN NOMINAL	FABRICANTE	REFERENCIA
Infusor elastomérico	Infusor LV 1,5	252 (300 mL)	7 días		2C1087KP
	Infusor LV 2	240 (300 mL)	5 días	BAXTER, S.L.	2C1008KP
	Infusor LV 5	240 (300 mL)	48 h		2C1009KP

Tabla 8.7. Características del material fungible utilizado en la preparación de quimioterapia (jeringas).

MATERIAL FUNGIBLE	DESCRIPCIÓN	FABRICANTE	REFERENCIA
Jeringa	Monoject® Jeringa de seguridad 1 mL con aguja (30G x5/16")	Covidien	8881511310
	Cono luer-lok 1 mL	Medicina Ltd.	IVL01
	Plastipak cono luer-lok 3 mL	Becton Dickinson GmbH	309658
	Plastipak cono luer-lok 5 mL	Becton Dickinson GmbH	309649
	Plastipak cono luer-lok 10 mL	Becton Dickinson GmbH	300912
	Plastipak cono luer-lok 20 mL	Becton Dickinson GmbH	300629
	Plastipak cono luer-lok 50 mL	Becton Dickinson GmbH	300865

Anexo IId. Proceso de elaboración y validación del cuestionario de valoración del Sistema ePASE®

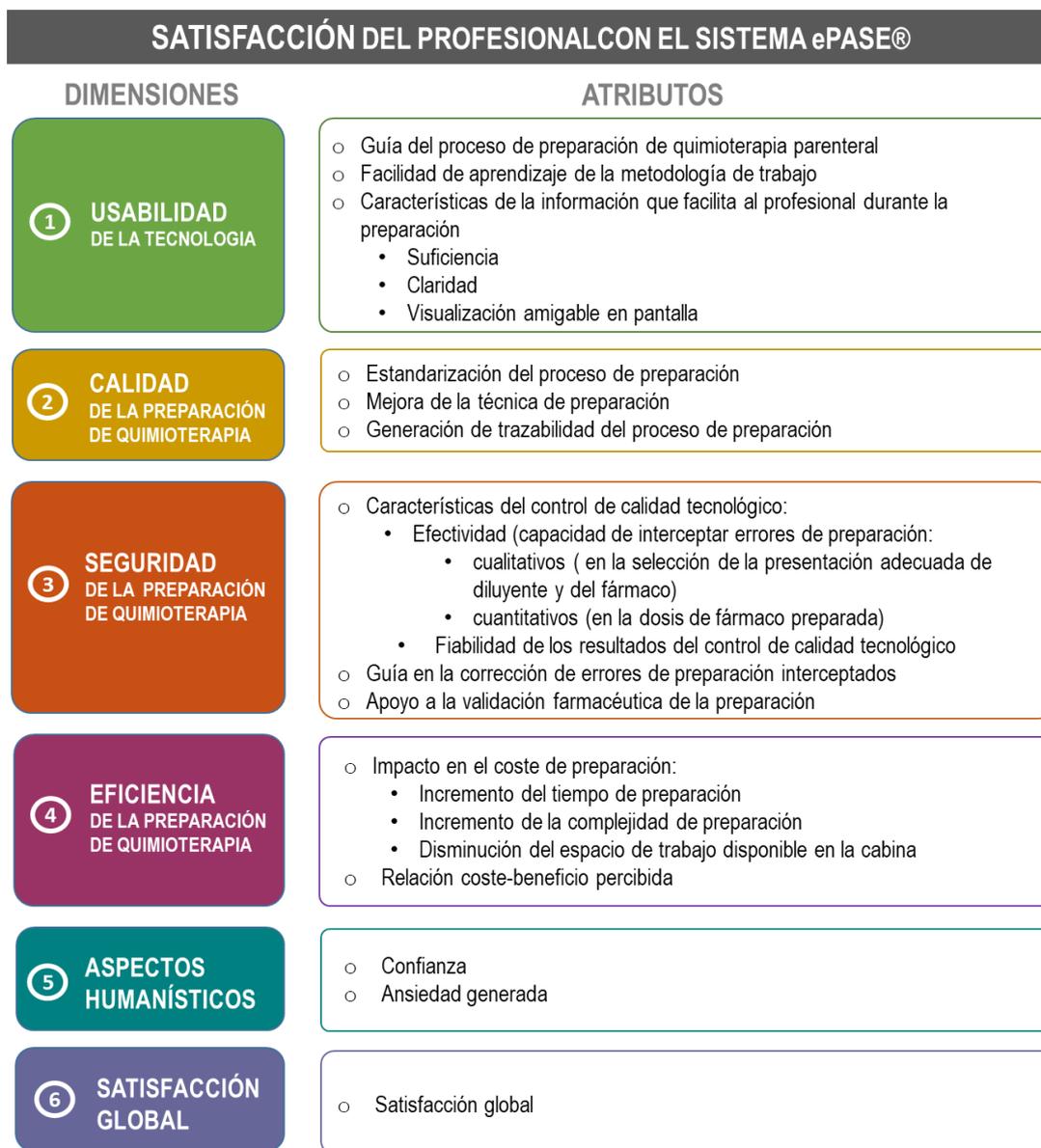


Figura 8.8. Dimensiones y atributo del cuestionario de valoración de ePASE®.

Tabla 8.8. Ítems que conforma la primera versión del cuestionario de valoración.

DIMENSIÓN 1. USABILIDAD DEL SISTEMA ePASE®
El Sistema ePASE®:
1. Guía el proceso de preparación (muestra cada uno de los pasos a seguir)
2. Muestra la información necesaria en cada paso de la preparación
3. Es una tecnología con la que se trabaja fácilmente
DIMENSIÓN 2. CALIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
El Sistema ePASE®:
4. Permite estandarizar el proceso de preparación (que se trabaje siempre de la misma forma)
5. Mejora la precisión en la dosificación de fármacos durante la preparación
DIMENSIÓN 3. SEGURIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
El Sistema ePASE®:
6. Ayuda a la detección de errores en la selección del medicamento adecuado
7. Ayuda a la detección de errores en la selección del vehículo adecuado
8. Ayuda a la detección de errores en la dosis de fármaco preparado
9. Genera falsas alertas de error de preparación
10. Aumenta la seguridad en la preparación de quimioterapia
DIMENSIÓN 4. EFICIENCIA DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
El Sistema ePASE®:
11. Aumenta el tiempo de preparación
12. Aumenta la complejidad de la preparación (mayor número de pasos)
13. Reduce el espacio de trabajo disponible en la cabina de seguridad biológica
14. ¿Consideras que la mejora en la seguridad que aporta el Sistema ePASE® compensa el incremento en el tiempo en la preparación?
DIMENSIÓN 5. ASPECTOS HUMANÍSTICOS
El Sistema ePASE®:
15. Aumenta la confianza del trabajador durante la preparación de quimioterapia
16. Genera ansiedad por sobrecarga de señales alertantes
17. Genera ansiedad porque enlentece la preparación
DIMENSIÓN 6. SATISFACCIÓN GLOBAL
18. Satisfacción global con el Sistema ePASE® en la preparación de quimioterapia

 	CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DEL SISTEMA e-PASE® PLANTILLA DE EVALUACIÓN DE VALIDEZ DE CONTENIDO A TRAVÉS DEL JUICIO DE EXPERTOS
Servicio de farmacia	

Tabla 2. EVALUACIÓN DE LA CLARIDAD, COHERENCIA Y RELEVANCIA DE LOS ÍTEMES

ID	ÍTEM	CLARIDAD				COHERENCIA				RELEVANCIA				OBSERVACIONES
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
DIMENSIÓN 1. ASISTENCIA AL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA														
El Sistema ePASE®:														
1	Guía el proceso de preparación (muestra cada uno de los pasos a seguir)													
2	Muestra la información necesaria en cada paso de la preparación													
3	Es una tecnología con la que se trabaja fácilmente													
DIMENSIÓN 2. CALIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA														
El Sistema ePASE®:														
4	Permite estandarizar el proceso de preparación (que se trabaje siempre de la misma forma)													
5	Mejora la precisión en la dosificación de fármacos durante la preparación													
DIMENSIÓN 3. SEGURIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA														
El Sistema ePASE®:														
6	Ayuda a la detección de errores en la selección del medicamento adecuado													
7	Ayuda a la detección de errores en la selección del diluyente adecuado													
8	Ayuda a la detección de errores en la dosis de fármaco preparado													
9	Genera falsas alertas de error de preparación													
10	Aumenta la seguridad en la preparación de quimioterapia													
DIMENSIÓN 4. EFICIENCIA DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA														
El Sistema ePASE®:														
11	Aumenta el tiempo de preparación													
12	Aumenta la complejidad de la preparación (mayor número de pasos)													
13	Reduce el espacio de trabajo disponible en la cabina de seguridad biológica													
¿Cómo valorarías el tiempo de respuesta de las siguientes tecnologías?														
14	Lectura del data-matrix de los fluidos y viales													
15	Resultado de pesada de la balanza													

Figura 8.9. Plantilla de evaluación de validez de contenido del cuestionario de valoración de ePASE® a través del juicio de expertos.

 	CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DEL SISTEMA e-PASE® PLANTILLA DE EVALUACION DE VALIDEZ DE CONTENIDO A TRAVES DEL JUICIO DE EXPERTOS
Servicio de farmacia	

Tabla 2. EVALUACIÓN DE LA CLARIDAD, COHERENCIA Y RELEVANCIA DE LOS ÍTEMS (CONTINUACIÓN)

ID	ÍTEM	CLARIDAD				COHERENCIA				RELEVANCIA				OBSERVACIONES
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
DIMENSIÓN 4. EFICIENCIA DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA														
16	¿Consideras que la mejora en la seguridad que aporta el Sistema ePASE® compensa el incremento en el tiempo en la preparación?													
DIMENSIÓN 5. ASPECTOS HUMANÍSTICOS														
El Sistema ePASE®:														
17	Aumenta la confianza del trabajador durante la preparación de quimioterapia													
18	Genera ansiedad por sobrecarga de señales aleatorias													
19	Genera ansiedad porque enlentece la preparación													
DIMENSIÓN 6. SATISFACCIÓN GLOBAL														
20	Satisfacción global con el Sistema ePASE® en la preparación de quimioterapia													

Tabla 3. EVALUACIÓN DE LA SUFICIENCIA DE LAS DIMENSIONES DEL CUESTIONARIO

ID	DIMENSIÓN	SUFICIENCIA				OBSERVACIONES
		1	2	3	4	
1	ASISTENCIA AL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA					
2	CALIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA					
3	SEGURIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA					
4	EFICIENCIA DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA					
5	ASPECTOS HUMANÍSTICOS					
6	SATISFACCIÓN GLOBAL					

Figura 8.9 (continuación). Plantilla de evaluación de validez de contenido del cuestionario de valoración de ePASE® a través del juicio de expertos.

Tabla 8.9. Resultados de validez de contenido por juicio de expertos de la 1ª versión del cuestionario. Valoración de los ítems.

ÍTEM	MEDIA DE LA PUNTUACIÓN ASIGNADA (escala de valoración del 1-4)			CONCORDANCIA ENTRE EXPERTOS	
	Claridad	Coherencia	Relevancia	W _{Kendall} *	p
1	4,0	4,0	4,0	1,00	0,029
2	4,0	3,7	4,0	0,91	0,043
3	4,0	4,0	3,7	0,91	0,043
4	4,0	4,0	4,0	1,0	0,028
5	3,0	3,0	3,7	0,78	0,072
6	3,7	4,0	4,0	0,91	0,043
7	3,7	4,0	4,0	0,91	0,043
8	3,7	4,0	4,0	0,91	0,043
9	3,0	3,7	4,0	0,79	0,068
10	3,3	3,7	4,0	0,79	0,068
11	4,0	3,7	3,3	0,79	0,068
12	4,0	3,7	3,3	0,79	0,068
13	4,0	3,7	3,3	0,79	0,068
14	4,0	3,3	3,7	0,79	0,068
15	4,0	3,3	4,0	0,91	0,043
16	4,0	3,3	4,0	0,91	0,043
17	4,0	4,0	4,0	1,00	0,029
18	4,0	4,0	4,0	1,00	0,029
19	4,0	3,3	3,7	0,79	0,068
20	4,0	4,0	4,0	1,00	0,029

*W_{Kendall}: coeficiente de concordancia de Kendall

Tabla 8.10. Resultados de validez de contenido por juicio de expertos de la 1ª versión del cuestionario. Valoración de las dimensiones.

DIMENSIÓN	MEDIA DE LA PUNTUACIÓN ASIGNADA (escala de valoración del 1-4)	CONCORDANCIA ENTRE EXPERTOS	
	Suficiencia	W _{Kendall} *	p
1. Usabilidad	2,7	0,84	0,042
2. Calidad	3,3		
3. Seguridad	2,3		
4. Eficiencia	3,7		
5. Aspectos Humanísticos	3,7		
6. Satisfacción global	4,0		

Tabla 8.11. Modificaciones realizadas en los ítems del 1ª del cuestionario tras la valoración de los expertos.

ÍTEM	MODIFICACIÓN
Ítem 3. El Sistema ePASE® es una tecnología con la que se trabaja fácilmente	Se modifica la redacción para incluir el concepto de manejo intuitivo: El Sistema ePASE® es intuitivo (no requiere de un aprendizaje previo para trabajar con él) y de fácil manejo.
Ítem 5. Mejora la precisión en la dosificación de fármacos durante la preparación.	Se modifica la redacción para facilitar la comprensión: El Sistema ePASE® permite mejorar la técnica de preparación (autoaprendizaje).
Ítem 6. Ayuda a la detección de errores en la selección del medicamento adecuado.	Se modifica el término detección por interceptación.
Ítem 7. Ayuda a la detección de errores en la selección del vehículo adecuado	Se modifica el término detección por interceptación.
Ítem 8. Ayuda a la detección de errores en la dosis de fármaco preparado.	Se modifica el término detección por interceptación.
Ítem 9. Genera falsas alertas de error de preparación.	Se modifica la redacción para facilitar su comprensión: En relación al control de calidad tecnológico (lectura de DM y gravimetría): Los resultados son fiables (no se generan falsas alertas de error de preparación).
Ítem 10. Aumenta la seguridad de la preparación de quimioterapia	Se elimina ya que es la seguridad del paciente la que incrementa.
Ítems 14 y 15. ¿Cómo valorarías el tiempo de respuesta de las siguientes tecnologías? 14. Lectura del DM de los vehículos y viales. 15. Resultado de pesada de la balanza.	Se eliminan para mejorar la coherencia entre ítems dentro de la dimensión 3. Eficiencia del proceso de preparación de quimioterapia.

Tabla 8.12. Modificaciones realizadas mejorar la suficiencia de las dimensiones del 1ª del cuestionario tras la valoración de los expertos.

DIMENSIÓN	MODIFICACIÓN
1. Usabilidad del Sistema ePASE®	Se incluyeron dos nuevos ítems: <ul style="list-style-type: none"> • Muestra la información de forma clara y comprensible. • La visualización de esta información en pantalla es amigable (color, tamaño de letra, ubicación de la información).
2. Calidad del proceso de preparación de quimioterapia	Se incluyó un nuevo ítem: <ul style="list-style-type: none"> • Genera trazabilidad del proceso de preparación (registra la información generada durante el proceso).
3. Seguridad del proceso de preparación de quimioterapia	Se incluyeron tres nuevos ítems: <ul style="list-style-type: none"> • En caso de error de preparación, muestra cómo corregir el error de forma comprensible. • En caso de error de preparación, alerta al farmacéutico en tiempo real de la ocurrencia del error. • Facilita la validación farmacéutica.

Tabla 8.13. Ítems que conforman la segunda versión del cuestionario de valoración.

DIMENSIÓN 1. USABILIDAD DEL SISTEMA ePASE®
El Sistema ePASE®:
1. Guía el proceso de preparación (muestra cada uno de los pasos a seguir)
2. Muestra la información necesaria en cada paso de la preparación
3. Muestra la información de forma clara y comprensible
4. La visualización de esta información en pantalla es amigable (color, tamaño de letra, ubicación de la información).
5. Es intuitivo (no requiere aprendizaje previo para trabajar con él) y es de fácil manejo.
DIMENSIÓN 2. CALIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
El Sistema ePASE®:
6. Permite estandarizar el proceso de preparación (que se trabaje siempre de la misma forma)
7. Mejora la precisión en la dosificación de fármacos durante la preparación
8. Genera trazabilidad del proceso de preparación (registra la información generada durante el proceso)
DIMENSIÓN 3. SEGURIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
El Sistema ePASE®:
9. Ayuda a interceptar errores en la selección del medicamento adecuado
10. Ayuda a interceptar errores en la selección del vehículo adecuado
11. Ayuda a la detección de errores en la dosis de fármaco preparado
En relación a la gestión de los errores de preparación, el Sistema ePASE®:
12. Muestra como corregir el error de forma comprensible
13. Alerta al farmacéutico en tiempo real de la ocurrencia del error
14. Facilita la validación farmacéutica
En relación a los resultados del control de calidad tecnológico (lectura del DM y gravimetría):
15. Los resultados son fiables (no se generan falsas alertas de error de preparación)
DIMENSIÓN 4. EFICIENCIA DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA
El Sistema ePASE®:
16. Aumenta el tiempo de preparación
17. Aumenta la complejidad de la preparación (mayor número de pasos)
18. Reduce el espacio de trabajo disponible en la cabina de seguridad biológica
En cuanto a la relación coste-beneficio:
19. ¿Consideras que la mejora en la seguridad que aporta el Sistema ePASE® compensa el incremento en el tiempo en la preparación?
DIMENSIÓN 5. ASPECTOS HUMANÍSTICOS
El Sistema ePASE®:
20. Aumenta la confianza del trabajador durante la preparación de quimioterapia
21. Genera ansiedad por sobrecarga de señales alertantes
22. Genera ansiedad porque enlentece la preparación
DIMENSIÓN 6. SATISFACCIÓN GLOBAL
23. Satisfacción global con el Sistema ePASE® en la preparación de quimioterapia

 	CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DEL SISTEMA ePASE®
Servicio de farmacia	

Estimado compañero, nos gustaría conocer tu opinión acerca del Sistema e-PASE® con el fin de identificar posibles fuentes de mejora. La participación es **VOLUNTARIA Y ANÓNIMA** y la información proporcionada será estrictamente confidencial.

GRACIAS POR TU COLABORACIÓN

Valencia, a ___ / ___ / ____

CARACTERÍSTICAS PERSONALES:

Fecha de nacimiento	__ / __ / ____ (dd/mm/aaaa)	Sexo	<input type="checkbox"/> mujer <input type="checkbox"/> hombre				
Profesión	<input type="checkbox"/> farmacéutico/a <input type="checkbox"/> enfermero/a						
Situación laboral	<input type="checkbox"/> temporal	<input type="checkbox"/> eventual	<input type="checkbox"/> sustitución	<input type="checkbox"/> vacante	Jornada laboral	<input type="checkbox"/> completa	<input type="checkbox"/> parcial
	<input type="checkbox"/> fijo						
Horario (turno)	<input type="checkbox"/> Turno rodado: mañana, tarde y noche <input type="checkbox"/> Turno fijo de mañana <input type="checkbox"/> Turno fijo de mañana con guardias <input type="checkbox"/> Otro: _____						
Puesto de trabajo habitual en la Unidad de Oncología Farmacéutica	<input type="checkbox"/> Sí	Desde __ / ____ (mm/aaaa)					
	<input type="checkbox"/> No						
A cumplimentar por el personal de enfermería							
Experiencia en preparación de quimioterapia	<input type="checkbox"/> Sí	Desde __ / ____ (mm/aaaa)					
	<input type="checkbox"/> No						
Experiencia en preparación con e-PASE®	<input type="checkbox"/> Sí	Desde __ / ____ (mm/aaaa)					
	<input type="checkbox"/> No						

Por favor, marca la casilla que más se identifique con tu opinión. Marca sólo una casilla en cada enunciado:

FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA ePASE® (ASISTENCIA AL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA)						
El Sistema ePASE®:		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
1.	Guía el proceso de preparación (muestra cada uno de los pasos a seguir)	①	②	③	④	⑤
2.	Muestra la información necesaria en cada paso de la preparación	①	②	③	④	⑤
3.	Muestra la información de forma clara y comprensible	①	②	③	④	⑤
4.	La visualización de esta información en pantalla es amigable (color, tamaño de letra, ubicación de la información)	①	②	③	④	⑤
5.	Es intuitivo (no requiere de un aprendizaje previo para trabajar con él) y de fácil manejo	①	②	③	④	⑤

CALIDAD DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA						
El Sistema ePASE®:		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
6.	Permite estandarizar el proceso de preparación (que se trabaje siempre de la misma forma)	①	②	③	④	⑤
7.	Permite mejorar la técnica de preparación (autoaprendizaje)	①	②	③	④	⑤
8.	Genera trazabilidad del proceso de preparación (registra la información generada durante el proceso)	①	②	③	④	⑤

SEGURIDAD DEL PROCESO DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA						
El Sistema ePASE®:		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
9.	Ayuda a interceptar errores en la selección del medicamento adecuado	①	②	③	④	⑤
10.	Ayuda a interceptar errores en la selección del fluido adecuado	①	②	③	④	⑤
11.	Ayuda a interceptar errores en la dosis de fármaco preparado	①	②	③	④	⑤

1

Figura 8.10. Versión final del cuestionario de valoración.

 	CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DEL SISTEMA ePASE®
Servicio de farmacia	

SEGURIDAD DEL PROCESO DE LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

En relación a la gestión de los errores de preparación, el Sistema ePASE®:		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
12.	Muestra cómo corregir el error de forma comprensible	①	②	③	④	⑤
13.	Alerta al farmacéutico en tiempo real de la ocurrencia del error	①	②	③	④	⑤
14.	Facilita la validación farmacéutica a través de la pantalla de seguimiento o televalidación	①	②	③	④	⑤

En relación a los resultados del control de calidad tecnológico (lectura de data-matrix y gravimetría):		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
15.	Los resultados son fiables (no se generan falsas alertas de error de preparación)	①	②	③	④	⑤

EFICIENCIA DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

El Sistema ePASE®:		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
16.	Aumenta el tiempo de preparación	⑤	④	③	②	①
17.	Aumenta la complejidad de la preparación (mayor número de pasos)	⑤	④	③	②	①
18.	Reduce el espacio de trabajo disponible en la cabina de seguridad biológica	⑤	④	③	②	①

		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
19.	¿Consideras que la mejora en la seguridad que aporta el Sistema ePASE® compensa el incremento en el tiempo en la preparación?	①	②	③	④	⑤

ASPECTOS HUMANÍSTICOS

El Sistema ePASE®:		Muy poco	Poco	Regular	Bastante	Mucho
20.	Aumenta la confianza del trabajador	①	②	③	④	⑤
21.	Genera ansiedad por sobrecarga de señales alertantes	①	②	③	④	⑤
22.	Genera ansiedad porque entorpece la preparación	①	②	③	④	⑤

VALORACIÓN GLOBAL

		Muy insatisfecho	Poco satisfecho	Indiferente	Satisfecho	Muy satisfecho
23.	Satisfacción global con el Sistema ePASE® en la preparación de quimioterapia	①	②	③	④	⑤

SUGERENCIAS Y COMENTARIOS

2

Figura 8.10 (continuación). Versión final del cuestionario de valoración.

Anexo III a. Nuevos Modos de Fallo asociados a la tecnología en los subprocesos de preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE®. Análisis de Causas y Efectos.

Tabla 8.14. Nuevos Modos de Fallos, Causas y Efectos asociados a la implantación de la tecnología en el subproceso de ACONDICIONAMIENTO de la quimioterapia parenteral.

ETAPA		MODO DE FALLO	CAUSAS	CONSECUENCIAS	METODOS DE DETECCIÓN EXISTENTES	METODOS DE DETECCIÓN ADICIONALES QUE OFRECE ePASE®		
1	Reetiquetado de las presentaciones con data-matrix	a. Impresión de la etiqueta	A.1	Calidad de la impresión deficiente (contraste deficiente, información cortada)	Colocación inadecuada del rollo de etiquetas dentro de la impresora Error en los parámetros de configuración de la etiqueta (desconocimiento del manejo del programa). Desconfiguración Fallo en los dispositivos de impresión	Generación de incidencias en el control cualitativo. Omisión del control cualitativo y riesgo de EP desapercibido. Interrupción del proceso de elaboración. Retraso en la preparación, dispensación e inicio de tratamiento.	Validación de enfermería del material acondicionado previo a la preparación	No procede
			A.2	Omisión del reetiquetado	Falta de disponibilidad de tiempo Lote no creado en la base de datos (no pueden crearse etiquetas DM) Lapsus/despiste o falta de concentración por presión asistencial, cansancio o interrupciones	Imposibilidad de realizar control cualitativo y riesgo de EP cualitativo desapercibido. Morbilidad asociada al EP,		
			A.3	Etiqueta incorrecta (la información que contiene no corresponde con la presentación en la que se pega)	Fragmentación del proceso impresión-reetiquetado (almacenaje en lugar próximo de etiquetas impresas correspondientes a Falta de conocimiento/ formación del PNT del proceso de reetiquetado Lapsus/despiste o falta de concentración por presión asistencial, cansancio o interrupciones	Generación de incidencias en el control cualitativo (falsos positivos). Omisión del control cualitativo (pérdida de trazabilidad). Interrupción del proceso de elaboración. Retraso en la preparación, dispensación e inicio de tratamiento		
		A.4	Pegado de la etiqueta en una zona que dificulta el control cualitativo (cerca de un código de barras, en un pliegue, etc...) o pegado incorrecto (pliegue, rotura de la etiqueta)	Desconocimiento del PNT para el reetiquetado.	Generación de incidencias en el control cualitativo. Omisión del control cualitativo. Retraso en la preparación, dispensación e inicio de tratamiento. Morbilidad asociada a un error cualitativo desapercibido			

Tabla 8.15. Nuevos Modos de Fallo, Causas y Efectos asociados a la implantación de la tecnología en el subproceso de ELABORACIÓN de la quimioterapia parenteral.

ETAPA		MODO DE FALLO	CAUSAS	CONSECUENCIAS	METODOS DE DETECCIÓN EXISTENTES	METODOS DE DETECCIÓN ADICIONALES QUE OFRECE ePASE®
1	Selección del paciente/tratamiento a elaborar en la pantalla de preparaciones pendientes (mediante lectura DM o manual)	E.1. Selección en pantalla del tratamiento para otro paciente	Selección manual porque el lector no reconoce el DM (impresión deficiente, técnica de lectura inadecuada). Lapsus/despiste o falta de concentración por presión asistencial, cansancio o interrupciones.	Error cualitativo/cuantitativo de diluyente o error cualitativo/cuantitativo de fármaco. Incidencia en el control. Retraso en la preparación.	Validación farmacéutica	Lectura DM de diluyentes y viales de fármaco. Control gravimétrico.
2	Selección en pantalla de la preparación a elaborar (según orden establecido en el EFT) (mediante lectura DM o manual)	E.2. Selección de una preparación diferente a la establecida según el orden del EFT	Error en el diseño del software. Incidencia tecnológica (inestabilidad de la pantalla). Lapsus/despiste o falta de concentración.	Error cualitativo/cuantitativo de diluyente o error cualitativo/cuantitativo de fármaco. Retraso en la preparación.		
3	Verificación del vehículo/ infusor a. Verificación de la presentación mediante lectura del data-matrix	E.3. Omisión del control cualitativo	Omisión involuntaria Ausencia de DM. Fallo en la lectura (etiqueta DM defectuosa), técnica de lectura inadecuada, fallo del lector orbital). Omisión voluntaria Tiempo de espera excesivo en la lectura del DM. Fatiga electrónica (sobrecarga de señales alertantes). Presión asistencial. Ausencia de percepción de riesgo.	Riesgo de error cualitativo desapercibido. Alteración de la estabilidad del fármaco en dilución (compuestos tóxicos, precipitación, degradación), que puede producir pérdida de efectividad del fármaco o toxicidad.	Validación enfermería previa elaboración. Validación farmacéutica	
		E.4. Alerta de error cualitativo no real (falso positivo)	DM erróneo-no corresponde a la presentación (error de reetiquetado). Lectura del código de barras contiguo de la presentación en vez del DM.	Retraso en la preparación.	Validación farmacéutica	

Tabla 8.15 (continuación). Nuevos Modos de Fallo, Causas y Efectos asociados a la implantación de la tecnología en el subproceso de ELABORACIÓN de la quimioterapia parenteral.

ETAPA		MODO DE FALLO	CAUSAS	CONSECUENCIAS	METODOS DE DETECCIÓN EXISTENTES	METODOS DE DETECCIÓN ADICIONALES QUE OFRECE ePASE/		
4	Control gravimétrico del la bolsa de vehiculo o tara del infusor, bolsa EVA o jeringa vacíos	a. Pesada de la bolsa de vehículo, infusor, bolsa EVA o jeringa vacíos (según proceda)	E.5	Omisión del control gravimétrico	<p>Omisión involuntaria</p> <p>Incidencia tecnológica</p> <p>Coincidencia del momento de la pesada con el procedimiento de ajuste interno de la balanza.</p> <p>Omisión voluntaria</p> <p>Incidencia en el control cualitativo previo que impide continuar con el <u>procedimiento guiado con ePaSE®</u>.</p> <p>Incumplimiento voluntario de protocolo (fatiga electrónica (sobrecarga de señales alertantes), presión asistencial, ausencia de percepción de riesgo).</p>	Riesgo de error cuantitativo desapercibido. Retraso de la preparación y consecuencias asociadas	Validación farmacéutica (no detectaría pequeñas variaciones de volumen)	
			E.6	Alerta de error cuantitativo de diluyente no real (falso positivo)	<p>Balanza no calibrada correctamente (precisión, sensibilidad y excentricidad incorrectas).</p> <p>Colocación incorrecta en el plato de pesada (parte de la bolsa de diluyente <u>sale del plato de pesada</u>).</p> <p>Superficie superior al del plato de pesada (bolsa EVA, diluyentes de 2 L).</p> <p>Movimiento durante la pesada.</p>	Omisión control gravimétrico . Riesgo de error cuantitativo desapercibido. Retraso de la preparación	Validación farmacéutica (no detectaría pequeñas variaciones de volumen: no retirada de volumen, sobrellenado de vehículo por encima de lo habitual...)	Registro electrónico del resultado del control gravimétrico
		b. Corrección del error cuantitativo de vehículo (si sucede)	E.7	No corrección del error cuantitativo	<p>No estandarización del procedimientos (retirada de volumen de difluente).</p> <p>Fatiga electrónica (sobrecarga de señales alertantes).</p> <p>Ausencia de percepción del riesgo.</p>	Preparación con volumen diferente al prescrito. Alteración del tiempo de administración		Registro electrónico del resultado del control gravimétrico (habitualmente no se mira)
		c. Comunicación de las incidencias al farmacéutico	E.8	No comunicación del resultado	Ausencia de percepción del riesgo.	Error cuantitativo de diluyente desapercibido. Alteración del tiempo de administración.		

Tabla 8.15 (continuación). Nuevos Modos de Fallo, Causas y Efectos asociados a la implantación de la tecnología en el subproceso de ELABORACIÓN de la quimioterapia parenteral.

ETAPA		MODO DE FALLO	CAUSAS	CONSECUENCIAS	METODOS DE DETECCIÓN EXISTENTES	METODOS DE DETECCIÓN ADICIONALES QUE OFRECE ePASE/	
5	Control cualitativo de la especialidad farmacéutica del fármaco	a. Verificación de la presentación mediante lectura de data-matrix	E.9	<p>Omisión del control cualitativo de algunos o todos los viales necesarios para la preparación</p> <p>Omisión involuntaria Ausencia de etiqueta DM (no reacondicionamiento o pérdida). Fallo en la lectura (etiqueta DM defectuosa, técnica de lectura inadecuada, fallo del lector orbital). Omisión voluntaria Tiempo de espera excesivo en la lectura del DM. Búsqueda de atajos para acortar el tiempo de preparación (cuando deben leerse varios viales de la misma presentación). Fatiga electrónica (sobrecarga de señales alertantes). Presión asistencial Ausencia de percepción de riesgo</p>	Riesgo de error cualitativo desapercibido	Validación farmacéutica	
			E.10	<p>Alerta de error cualitativo no real (falso positivo)</p> <p>DM erróneo-no corresponde a la presentación (error de reetiquetado). Lectura del código de barras continguo de la presentación en vez del DM. Nueva presentación no activada para control cualitativo con ePASE®. Omisión del flujo de trabajo preestablecido con ePASE®.</p>	Retraso en la preparación.	Validación farmacéutica	Registro electrónico del resultado de la lectura del DM de los viales

Tabla 8.15 (continuación). Nuevos Modos de Fallo, Causas y Efectos asociados a la implantación de la tecnología en el subproceso de ELABORACIÓN de la quimioterapia parenteral.

ETAPA		MODO DE FALLO	CAUSAS	CONSECUENCIAS	METODOS DE DETECCIÓN EXISTENTES	METODOS DE DETECCIÓN ADICIONALES QUE OFRECE ePASE/	
6	Control gravimétrico de la cantidad de fármaco preparada	a. Pesada de la preparación final	E.11 Omisión del control cuantitativo	<p>Omisión involuntaria</p> <p>Fallo de la balanza: Incidencia tecnológica, coincidencia del momento de la pesada con el procedimiento de ajuste interno de la balanza.</p> <p>Limitaciones tecnológicas (preparaciones recicladas, con más de un fármaco).</p> <p>Omisión voluntaria: Incidencia tecnológica previa que impide que se pueda continuar</p>	Omisión control gravimétrico . Riesgo de error cuantitativo desapercibido. Retraso de la preparación	Validación farmacéutica (no detectaría pequeñas variaciones de volumen)	
			E.12 Error cuantitativo no real (falso positivo)	<p>Tara incorrecta (por ejemplo, si parte de la bolsa EVA salió fuera del plato de la balanza cuando se pesó, si en las preparaciones en jeringa no se saturó el volumen muerto de la misma al pesar la jeringa).</p> <p>Densidad incorrecta</p> <p>Error en el límite de tolerancia predefinido</p> <p>Volumen de fármaco a añadir fuera de los límites de sensibilidad de la balanza</p> <p>Incidencia tecnológica (salto de pantalla a la preparación siguiente)</p>			Retraso en la preparación. Omisión control gravimétrico. Generación de un error cuantitativo
			E.13 Error cuantitativo desapercibido	<p>Ausencia de control cuantitativo (por omisión voluntaria, o limitaciones tecnológicas de ePASE®)</p> <p>Ausencia de control de calidad en el proceso de reconstitución que permita la detección de errores.</p> <p>Error en el límite de tolerancia predefinido</p> <p>Densidad incorrecta</p> <p>Balanza no calibrada correctamente (precisión, sensibilidad y excentricidad incorrectas).</p>			
		b. Corrección del error cuantitativo	E.14 No corrección del error cuantitativo	Fatiga electrónica (sobrecarga de señales alertantes) . Ausencia de percepción de riesgo (se considera irrelevante. Falta de formación.	Error cuantitativo. Morbilidad asociada a este error (falta de eficacia de tratamiento o toxicidad respectivamente). En caso de detección, repetición de la preparación (si sobredosificación) o introducción del volumen restante (infradosificación). Retraso en el tiempo de dispensación del tratamiento para su administración.		
		c. Comunicación de las incidencias al farmacéutico	E.15 No comunicación de la incidencia	Ausencia de percepción del riesgo (se considera irrelevante).			
7	Aceptación en pantalla del resultado obtenido en la pesada (para poder iniciar la siguiente preparación)	E.16 Omisión de la aceptación	Lapsus/despiste o falta de concentración por presión asistencial, cansancio o interrupciones.	Error cualitativo no real. Generación de incidencias (falsas alertas). Retraso en la preparación.			

Tabla 8.16. Nuevos Modos de Fallo, Causas y Efectos asociados a la implantación de la tecnología en el subproceso de VALIDACIÓN FARMACÉUTICA TÉCNICA de la quimioterapia parenteral.

ETAPA		MODO DE FALLO	CAUSAS	CONSECUENCIAS	MÉTODOS DE DETECCIÓN EXISTENTES	MÉTODOS DE DETECCIÓN ADICIONALES QUE OFRECE ePASE®		
1	Verificación del vehículo/infusor/jeringa (según proceda) utilizado en cada preparación (validación técnica estándar)	Verificación del componente	V.1 Omisión de la validación técnica farmacéutica	Lapsus/despiste o falta de concentración por presión asistencial, cansancio o interrupciones	Dispensación de una preparación con un vehículo erróneo (componente incorrecto o volumen superior al LT) y consecuencias asociadas (alteración de la estabilidad del fármaco en dilución que puede producir pérdida de efectividad del fármaco o toxicidad, tiempo de administración incorrecto). Dispensación de una preparación acondicionada en un continente incorrecto (infusor de velocidad incorrecta, en bolsa de vehículo en vez de jeringa) y consecuencias asociadas (vía de administración o velocidad incorrectas).	Detectable por enfermería de Hospital de Día durante la validación previa a la administración	Registro electrónico de los resultados del control de calidad tecnológico (cualitativo y cuantitativo)	
				Verificación del volumen				Sobrecarga asistencial
				Verificación de la velocidad de administración del infusor				Exceso de confianza en el resultado del control tecnológico de ePASE®
2	Verificación de las incidencias del control de calidad tecnológico del vehículo	V.2 Omisión de la verificación de las incidencias	No confianza en el resultado del control cuantitativo de ePASE® (fatiga electrónica, incidencias tecnológicas durante la pesada)					
			No disponibilidad de la pantalla de seguimiento con resultado del control de calidad durante la validación					
			No comunicación enfermero-farmacéutico del resultado del control cuantitativo					
			Error considerado poco relevante (sin consecuencias clínicas)					

Tabla 8.16 (continuación). Nuevos Modos de Fallo, Causas y Efectos asociados a la implantación de la tecnología en el subproceso de VALIDACIÓN FARMACÉUTICA TÉCNICA de la quimioterapia parenteral.

ETAPA		MODO DE FALLO	CAUSAS	CONSECUENCIAS	MÉTODOS DE DETECCIÓN EXISTENTES	MÉTODOS DE DETECCIÓN ADICIONALES QUE OFRECE ePASE®
3	Verificación de los restos de viales utilizados en cada preparación (validación técnica estándar)	V.3 Omisión de la validación técnica farmacéutica	Lapsus/despiste o falta de concentración por presión asistencial, cansancio o interrupciones Sobrecarga asistencial			
	Verificación del volumen de disolución de fármaco utilizado (control semi-cuantitativo)		Exceso de confianza en el resultado del control tecnológico			
4	Verificación de las incidencias del control de calidad tecnológico del fármaco	V.4 Omisión de la verificación de las incidencias	No confianza en el resultado del control cuali/cuantitativo de ePASE (fatiga electrónica, incidencias tecnológicas, falta de datos relevantes (densidad) que ponen en duda el resultado de pesada)	Dispensación de una preparación con error de dosificación de fármaco real y morbilidad derivada (falta de eficacia de tratamiento o toxicidad).	No hay posibilidad de detección una vez dispensado	Registro electrónico de los resultados del control de calidad tecnológico (cualitativo y cuantitativo)
			No disponibilidad de la pantalla de seguimiento con resultado del control de calidad durante la validación			
			No comunicación enfermero-farmacéutico del resultado erróneo del control cuantitativo			
			Error considerado poco relevante (sin consecuencias clínicas)			

Anexo III b. Número de Priorización de Riesgo de los nuevos Modos de Fallo en la preparación de quimioterapia asistida por ePASE®

Tabla 8.17. NPR de los Nuevos Modos de Fallo asociados a la preparación de quimioterapia parenteral con ePASE®.

MODO DE FALLO		F ^a	G ^b	D ^c	NPR ^d (F _x G _x D)
ACONDICIONAMIENTO					
Acondicionamiento de bolsas de vehículo y viales de fármaco con códigos DM					
A. 1	Calidad de la impresión deficiente (contraste deficiente, información cortada).	3,6	3,0	1,0	10,8
A. 2	Omisión del reetiquetado de bolsas y viales con DM.	3,0	3,0	1,0	9,0
A. 3	Información contenida en la etiqueta DM incorrecta.	2,2	3,0	1,0	6,6
A. 4	Pegado de la etiqueta en una zona que dificulta el control cualitativo o pegado incorrecto.	4,6	3,0	1,0	13,8
ELABORACIÓN					
Selección en pantalla de la preparación a elaborar					
E. 1	Selección en pantalla del tratamiento para otro paciente.	1,0	3,8	1,0	3,8
E. 2	Selección de una preparación diferente a la establecida según el orden del EFT.	1,0	3,6	1,0	3,6
Control cualitativo de la bolsa de vehículo (lectura del código DM)					
E. 3	Omisión del control cualitativo.	5	3,0	1,2	18,0
E. 4	Alerta de error cualitativo no real (falso positivo).	1,2	1,0	1,0	1,2
Control cuantitativo de la bolsa de vehículo (gravimetría)					
E. 5	Omisión del control gravimétrico.	4,2	3,4	4,6	65,7
E. 6	Alerta de error cuantitativo de vehículo no real	4,6	1,0	1,0	4,6
E. 7	No corrección del error cuantitativo	3,4	2,6	1,0	8,8
E. 8	No comunicación de incidencia al farmacéutico	1,0	2,6	5,0	13,0
Control cualitativo de los viales de fármaco (lectura del código DM)					
E. 9	Omisión de la lectura del DM de los viales de fármaco	4,8	3,2	4,8	73,7
E. 10	Alerta de error cualitativo no real (falso positivo)	1,0	1,0	1,0	1,0
Control cuantitativo de fármaco (gravimetría)					
E. 11	Omisión del control gravimétrico	4,2	3,4	4,6	65,7
E. 12	Error cuantitativo no real (falso positivo)	4,2	1,0	1,0	4,2
E. 13	Error cuantitativo desapercibido	2,8	3,4	5,0	47,6
E. 14	No corrección del error cuantitativo	5,0	3,4	1,0	17,0
E. 15	No comunicación de la incidencia al farmacéutico	4,2	3,2	4,4	59,1
Aceptación final de la preparación en pantalla.					
E. 16	Omisión de la aceptación final de la preparación	5,0	1,0	1,0	5,0
VALIDACIÓN FARMACÉUTICA TÉCNICA					
Verificación del vehículo/infusor/jeringa (según proceda) utilizados					
V. 1	Omisión de la validación farmacéutica de vehículo	1,0	3,0	4,6	13,8
Verificación de las incidencias encontradas en el control de calidad del vehículo por ePASE®					
V.2	Omisión de la validación farmacéutica de las incidencias	5,0	3,0	4,6	69,0
Verificación de los restos de viales utilizados en la preparación					
V.3	Omisión de la validación farmacéutica de los restos	1,0	3,4	5,0	17,0
Verificación de las incidencias encontradas en el control de calidad de fármaco por ePASE®					
V.4	Omisión de la validación farmacéutica de las incidencias	5,0	3,4	5,0	85,0

^aF: Frecuencia estimada de ocurrencia del Modo de Fallo ^bG= Gravedad potencial de las consecuencias del Modo de Fallo
^cD= Detectabilidad del Modo de Fallo. ^d NPR= Número de Priorización de Riesgo. Valores de F, G y D comprendidos entre 1-5 y obtenidos como la media de las puntuaciones de los 5 miembros del grupo de trabajo interdisciplinar (ver Anexo IIc. Escalas de ponderación de Frecuencia, Gravedad y Detectabilidad de los Modos de Fallo).

Anexo III c. Cobertura del control de calidad tecnológico de las preparaciones durante la Fase II

Tabla 8.18. Cobertura del control de calidad tecnológico de las preparaciones durante la Fase II del estudio (1 abril – 21 noviembre 2013).

Clasificación de las preparaciones según sistema de administración	SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN			FÁRMACO			PREPARACIÓN
	Control de calidad tecnológico			Control de calidad tecnológico			Control de calidad completo
	Verificación <i>Data-Matrix</i>	Control gravimétrico	Ambos	Verificación <i>Data-Matrix</i>	Control gravimétrico	Ambos	
Bolsa de diluyente (n=6475)	5198 (80,3%)	6388 (98,7%)	5112 (80,0%)	4818 (74,4%)	6315 (97,5%)	4801 (74,2%)	4022 (62,1%)
Bolsa EVA (n=208)	No CC	No CQ	-	136 (65,4%)	202 (97,1%)	133 (63,9%)	133 (63,9%)
Infusor (n=377)	No CC	No CQ	-	323 (85,7%)	370 (98,1%)	316 (83,8%)	316 (83,8%)
Jeringa (n=583)	No CC	No CQ	-	391 (67,1%)	576 (98,6%)	384 (65,8%)	384 (65,8%)
Total de preparaciones (n=7643)	5198 (68,0%)	6388 (83,6%)	5112 (66,9%)	5668 (74,2%)	7463 (97,6%)	5634 (73,8%)	4855 (63,5%)

Anexo III d. Análisis Univariante de los factores de riesgo asociados a los Errores de Preparación

Tabla 8.19. Factores de riesgo asociados a los EP cualitativos en la especialidad farmacéutica de vehículo seleccionada para la preparación. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE						
	Variable presente		Variable ausente		OR (IC95%)		p
	EP	Total	EP	Total	V. presente vs ausente		
Características de la especialidad farmacéutica y el vehículo							
Vehículo							
Glucosa 5% o Glucosalino (grupo de ref.) Suero fisiológico 0,9%	35	2988	10	2165	2,53	(1,25-5,13)	0,010*
Presentaciones poco frecuentes (< 0,5%)							
SF0,9% 100 – 500 mL o G5%100-250 mL (grupo de referencia) V=50 ó 1000 mL y G5% 500 mL	6	597	39	4556	1,32	(0,62-2,82)	0,479
Características del proceso de preparación							
Preparación secuencial de varias mezclas parenterales (acondicionadas en la misma batea)	38	4127	7	1026	1,35	(0,60-3,03)	0,468
Características del personal que interviene en la preparación							
Técnico auxiliar de farmacia							
Personal de refuerzo (no habitual)	26	2285	19	2868	1,72	(0,95-3,11)	0,074*
Enfermera/o							
Experiencia en preparación de QT< 1 año	19	1499	28	3627	1,38	(0,75-2,56)	0,304
Factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Turno de trabajo							
1er turno (grupo de referencia)			11	1624			
2º turno	23	2351	23	2351	1,44	(0,70-2,97)	0,318
3er turno	11	1151	11	1151	1,41	(0,61-3,27)	0,421
Momento del turno de trabajo							
Período central del turno (grupo de referencia)			32	3644			
Inicio del turno (primera media hora)	5	837			0,68	(0,26-1,75)	0,424
Final del turno (última media hora)	8	672			1,36	(0,62-2,96)	0,444
Franja horaria de especial riesgo							
Final del turno 3 (14:30-15:00)	19	1845	26	3308	5,62	(1,97 – 16,02)	0,001*
Carga laboral							
Baja (< 60 preparaciones/día) (grupo de ref.)			7	1080			
Media (60-85 preparaciones/día)	21	2502			1,30	(0,55-3,06)	0,555
Alta (> 85 preparaciones/día)	17	1571			1,67	(0,69-4,04)	0,256
INTERACCIONES							
Características de la especialidad farmacéutica y del vehículo							
Vehículo (suero fisiológico 0,9%)							
Y presentación frecuente (SF 0,9% 100-500 mL)							
No (grupo de referencia)	3	333	3	264			
Sí	32	2655	7	1901	2,32	(1,21-4,42)	0,011*
Características del personal que interviene en la preparación, de la especialidad farmacéutica y el principio activo y de las características del proceso de preparación							
Técnico auxiliar de farmacia							
Personal de refuerzo (no habitual) y presentación de vehículo poco frecuente (V=50 ó 1000 mL y G5% 500 mL)							
No (grupo de referencia)	22	2006	17	2550			
Sí	4	279	2	318	1,70	(0,61 – 4,79)	0,312
y carga laboral alta (> 85 preparaciones/día)							
No (grupo de referencia)	17	1634	11	1948			
Sí	9	651	8	920	1,73	(0,83 – 3,71)	0,144*

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Tabla 8.19 (continuación). Factores de riesgo asociados a los EP cualitativos en la especialidad farmacéutica de vehículo seleccionada para la preparación. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE					p
	Variable presente		Variable ausente		OR (IC95%)	
	EP	Total	EP	Total	V. presente vs ausente	
INTERACCIONES						
Características del personal que interviene en la preparación, de la especialidad farmacéutica y el principio activo y de las características del proceso de preparación						
Técnico auxiliar de farmacia						
Personal de refuerzo (no habitual)						
Y final del turno 3 (14:30-15:00)						
No (grupo de referencia)	22	2246	19	2819	12,79 (4,37-37,44)	<0,001*
Sí	4	39	0	48		
Enfermero/a						
Experiencia en preparación de QT < 1 año						
y presentación poco frecuente (< 5%)						
(V=50 ó 1000 mL y G5% 500 mL)						
No (grupo de referencia)	12	1338	27	3218	3,01 (1,06 – 8,50)	0,038*
Sí	4	165	2	432		
y preparación secuencial de más de una						
mezcla parenteral						
No (grupo de referencia)	1	316	6	710	1,72 (0,92 – 3,23)	0,089*
Sí	15	1187	23	2940		
y carga laboral alta (> 85 preparaciones/día)						
No (grupo de referencia)	12	1093	16	2489	1,15 (4,10-3,23)	0,791
Sí	4	410	13	1161		
Y final del turno 3 (14:30-15:00)						
No (grupo de referencia)	15	1470	26	3595	3,59 (0,48-26,84)	0,213
Sí	1	33	3	55		

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Tabla 8.20. Factores de riesgo asociados a los EP cualitativos en la especialidad farmacéutica de antineoplásico/ fármaco de soporte seleccionada para la preparación. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE						p
	Variable presente		Variable ausente		OR (IC95%)		
	EP	Total	EP	Total	V. presente vs ausente		
Características de la especialidad farmacéutica y el principio activo							
Especialidades con el mismo fármaco y diferentes dosis nominales o formulaciones	4	296	14	5354	5,17	(1,69-15,80)	0,004*
Fármacos con nombres similares	7	1234	11	4416	2,28	(0,88-5,89)	0,089*
Fármacos poco frecuentes (< 0,5%)	1	524	17	5396	1,25	(0,17-9,43)	0,829
Características del proceso de preparación							
Preparación secuencial >1 mezcla (misma batea)	16	4371	2	1279	2,34	(0,54-10,19)	0,257
Características del personal que interviene en la preparación							
Técnico auxiliar de farmacia Personal de refuerzo (no habitual)	7	2123	11	3527	1,06	(0,41-2,73)	0,909
Enfermera/o Experiencia en preparación de QT < 1 año	7	1730	11	3920	1,44	(0,56-3,73)	0,450
Factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Turno de trabajo							
1er turno (grupo de referencia)			2	1746			
2º turno	14	2600	14	2600	4,70	(1,07-20,71)	0,041*
3er turno	2	1267	2	1267	1,38	(0,19-9,80)	0,749
Atención continuada	0	37	0	37	0,00	-	0,998
Momento del turno de trabajo							
Período central (grupo de referencia)			10	3982			
Inicio del turno (primera media hora)	3	893			1,34	(0,37-4,87)	0,659
Final del turno (última media hora)	5	775			2,57	(0,88-7,54)	0,086*
Hora de especial riesgo							
Final del turno 2 (12:30 – 13:00 h)	5	584	13	5066	3,34	(1,19 – 9,39)	0,023*
Carga laboral							
Baja (< 60 preparaciones/día) (grupo de ref.)			1	1012			
Media (60-85 preparaciones/día)	9	2783	9	2783	3,27	(0,41-25,86)	0,261
Alta (> 85 preparaciones/día)	8	1855	8	1855	4,36	(0,55-34,94)	0,165*
INTERACCIONES							
Características del personal que interviene en la preparación, de la especialidad farmacéutica y el principio activo y de las características del proceso de preparación							
Técnico auxiliar de farmacia							
Personal de refuerzo (no habitual) y coexistencia de especialidades con el mismo fármaco y diferentes dosis o formulaciones							
No (grupo de referencia)	6	2013	8	3341	2,96	(0,39-22,46)	0,293
Sí	1	110	3	186			
y fármacos con nombres similares							
No (grupo de referencia)	6	1674	7	2935	1,21	(0,28-5,29)	0,798
Sí	1	449	4	592			
y fármacos poco frecuentes (<0,5%)							
No (grupo de referencia)	6	2029	11	3367	3,48	(0,46-26,39)	0,228
Sí	1	94	0	160			
y final del turno 2 (12:30 – 13:00 h)							
No (grupo de referencia)	5	1887	8	3179	2,87	(0,66 – 12,54)	0,162*
Sí	2	236	3	348			
y carga laboral alta (> 85 preparaciones/día)							
No (grupo de referencia)	3	1452	7	2343	2,12	(0,70 – 6,46)	0,186*
Sí	4	671	4	1184			

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Tabla 8.20 (continuación). Factores de riesgo asociados a los EP cualitativos en la especialidad farmacéutica de antineoplásico/ fármaco de soporte seleccionada para la preparación. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE						
	Variable presente		Variable ausente		OR (IC95%)		p
	EP	Total	EP	Total	V. presente vs ausente		
INTERACCIONES							
Características del personal que interviene en la preparación, de la especialidad farmacéutica y el principio activo y de las características del proceso de preparación							
Enfermera/o							
Experiencia en preparación de QT < 1 año y coexistencia de especialidades con el mismo fármaco y diferentes dosis o formulaciones							
No (grupo de referencia)	6	1648	8	3706	3,99 (0,53-30,37)		0,181*
Sí	1	82	3	214			
y fármacos con nombres similares							
No (grupo de referencia)	5	1403	8	3206	2,68 (0,77-9,31)		0,120*
Sí	2	327	3	714			
y preparación secuencial > 1 mezcla							
No (grupo de referencia)	0	423	2	856	2,12 (0,82-5,47)		0,122*
Sí	7	1307	9	3064			
y carga laboral alta (> 85 preparaciones/día)							
No (grupo de referencia)	5	1224	5	2571	1,27 (0,29- 5,54)		0,750
Sí	2	506	6	1349			
y final del turno 2 (12:30 – 13:00 h)							
No (grupo de referencia)	5	1534	8	3532	3,48 (0,79-15,23)		0,098*
Sí	2	196	3	388			

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Tabla 8.21. Factores de riesgo asociados a los EP cuantitativos en el volumen de vehículo de la preparación. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE						
	Variable presente		Variable ausente		OR (IC95%)		p
	EP	Total	EP	Total	V. presente vs ausente		
Características del vehículo							
Vehículo							
Glucosa o glucosalino (grupo de referencia)							
Suero Fisiológico	62	3557	2	2769	23,35	(5,70 – 95,73)	< 0,001*
Volumen objetivo de vehículo							
100, 250, 1000 y 2000 mL (grupo de referencia)			24	4939			
500 mL	16	1094			3,28	(1,72-6,27)	< 0,001*
50 mL	24	293			18,39	(10,20-33,19)	< 0,001*
Características de la preparación							
Extracción de volumen							
Ratio V a extraer/V nominal > 0,20	17	37	47	6289	64,21	(33,70-122,36)	< 0,001*
Características del personal que interviene en la preparación							
Enfermera/o							
Experiencia en preparación de QT < 1 año	21	1960	43	4366	1,17	(0,69-1,99)	0,563
Factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Turno de trabajo							
1er turno (grupo de referencia)			11	2068			
2º turno	41	2811			2,68	(1,37-5,23)	0,004*
3º turno	12	1415			1,46	(0,63-3,38)	0,375
Atención continuada	0	32			0,00	-	0,998
Momento del turno de trabajo							
Período central (grupo de referencia)			39	4445			
Inicio del turno (primera media hora)	5	1025			0,56	(0,22-1,41)	0,218
Final del turno (última media hora)	20	856			2,40	(1,37- 4,21)	0,002*
Franja horaria de especial riesgo							
Fin del turno 2 (12:30-13:00 h)	15	644	49	5682	2,82	(1,57 – 5,06)	0,001*
Carga laboral							
Baja (< 60 preparaciones/día) (grupo de ref.)			12	1297			
Media (60-85 preparaciones/día)	21	3134			0,72	(0,36-1,48)	0,375
Alta (> 85 preparaciones/día)	31	1895			1,65	(0,84- 3,25)	0,145*
INTERACCIONES							
Características del vehículo y la preparación							
Vehículo (suero fisiológico)							
Y volumen objetivo							
100, 250 ó 1000 mL (grupo de referencia)	23	2515	1	2424			
500 mL	16	753	0	341	4,88	(2,57-9,28)	< 0,001*
50 mL	23	289	1	4	18,28	(10,14 – 32,98)	< 0,001*
Características de la preparación y factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Extracción de volumen							
Y volumen nominal							
1000 – 2000 mL (grupo de referencia)	0	2	0	168			
500 mL	15	66	1	1028	92,86	(43,62 – 197,71)	< 0,001*
250 mL	4	17	5	2191	96,14	(28,92 – 319,61)	< 0,001*
100 mL	10	91	3	2470	44,91	(19,65 – 102,61)	< 0,001*
50 mL	18	23	6	270	319,77	(143,94 -710,41)	< 0,001*
Y carga laboral alta (> 85 preparaciones/día)							
No (grupo de referencia)	24	133	9	4298			
Sí	24	66	7	1829	55,94	(31,65 – 98,66)	< 0,001*

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Tabla 8.21 (continuación). Factores de riesgo asociados a los EP cuantitativos en el volumen de vehículo de la preparación. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE					OR (IC95%) V. presente vs ausente	p
	Variable presente		Variable ausente				
	EP	Total	EP	Total			
INTERACCIONES							
Características del preparador y factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Experiencia en preparación de QT < 1 año							
Y fin del turno 2 (12:30- 13:00 h)							
No (grupo de referencia)	14	1742	34	3940			
Sí	7	218	9	426	3,63	(1,63 -8,07)	0,002*
Y carga laboral alta (> 85 preparaciones/día)							
No (grupo de referencia)	14	1466	19	2965	1,53	(0,69 – 3,38)	0,293
Sí	7	494	24	1401			
Factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Fin del turno 2 (12:30 – 13:00 h)							
Y carga laboral alta (> 85 preparaciones/día)							
No (grupo de referencia)	8	444	25	3987			
Sí	8	200	23	1695	3,90	(1,75 – 8,67)	0,001*

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Tabla 8.22. Factores de riesgo asociados a los EP cuantitativos en la dosis de fármaco preparada. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE						
	Variable presente		Variable ausente		OR (IC95%)		p
	EP	Total	EP	Total	V. presente vs ausente		
Características de la preparación							
Taxanos (docetaxel, paclitaxel)	22	436	179	6828	1,95	(1,24 – 3,06)	0,004*
Volumen objetivo de principio activo							
> 10 mL (grupo de referencia)			58	5741			
< 1,00 mL	34	136			24,75	(15,68-39,05)	<0,001*
1,00-2,50 mL	42	319			12,70	(8,40-19,28)	<0,001*
2,51-5,00 mL	21	314			6,31	(3,75 -10,61)	<0,001*
5,01 – 10,00 mL	46	754			6,04	(4,07-8,96)	<0,001*
Volumen objetivo de principio activo con decimales	147	2745	54	4519	4,42	(3,22-6,06)	<0,001*
Preparación en jeringa	65	512	136	6752	6,25	(4,58-8,53)	<0,001*
Características del personal que interviene en la preparación							
Enfermera/o							
Experiencia en preparación de QT < 1 año	95	2357	106	4907	1,90	(1,43-2,52)	<0,001*
Factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Turno de trabajo							
2º turno (grupo de referencia)	80	3301	80	3301			
1er turno	76	2326			1,33	(0,97-1,83)	0,080*
3er turno	44	1581			1,12	(0,77-1,63)	0,547
Atención continuada	1	56			0,74	(0,10-5,39)	0,764
Momento del turno de trabajo							
Período central (grupo de referencia)			150	5584			
Inicio del turno (primera media hora)	13	704	13	704	0,69	(0,39-1,23)	0,207*
Final del turno (última media hora)	38	976	38	976	1,42	(0,99-2,05)	0,060*
Horas de especial riesgo							
Final de los turnos 1 y 3 (10:00- 10:30h y 14:30 – 15:00 h)	16	200	185	7064	3,09	(1,82 – 5,25)	<0,001*
Carga laboral							
Baja (< 60 preparaciones/día) (grupo de ref.)			53	1426			
Media (60-85 preparaciones/día)	92	3605			0,68	(0,48-0,96)	0,028*
Alta (> 85 preparaciones/día)	56	2233			0,66	(0,45-0,97)	0,035*
INTERACCIONES							
Características de la preparación							
Volumen objetivo de principio con decimales							
Y volumen objetivo (> 10 mL, grupo de ref.)	32	1748	26	3993			
< 1,00 mL	24	136	0	0	18,22	(11,83-28,06)	<0,001*
1,00-2,50 mL	32	145	10	174	15,58	(10,01-24,25)	<0,001*
2,51-5,00 mL	19	269	2	45	4,88	(2,89-8,22)	<0,001*
5,01 – 10,00 mL	30	447	16	307	4,89	(3,19-7,49)	<0,001*
Características del personal preparador, de la preparación y de factores relacionados con el estrés, sobrecarga y cansancio							
Enfermero/a (experiencia en prep QT < 1 año)							
Taxanos (docetaxel, paclitaxel)							
No (grupo de referencia)	82	2212	97	4616	3,43	(1,91 – 6,17)	<0,001*
Sí	13	145	9	291			
Preparación en jeringa							
No (grupo de referencia)	60	2133	76	4619	6,71	(4,55-9,89)	<0,001*
Sí	35	224	30	288			

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Tabla 8.22 (continuación). Factores de riesgo asociados a los EP cuantitativos en la dosis de fármaco preparada. Análisis univariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE						
	Variable presente		Variable ausente		OR (IC95%)		p
	EP	Total	EP	Total	V. presente vs ausente		
Características de la preparación							
Enfermero/a (experiencia en prep QT < 1 año)							
Carga laboral							
Baja (< 60 preparaciones/día) (grup de ref.)	27	492	26	934			
Media (60-85 preparaciones/día)	50	1235	42	2370	1,67	(1,20 – 2,33)	0,002*
Alta (> 85 preparaciones/día)	18	630	38	1603	1,18	(0,72 – 1,94)	0,521
Horas de especial riesgo							
No (otras franjas horarias, grupo de referencia)	89	2290	95	4774			
Sí (10:00- 10:30 h y 14:30 – 15:00 h)	6	67	11	133	3,34	(1,43 – 7,79)	0,005*

*Variables consideradas para el análisis multivariante (nivel de significación estadística p de Wald < 0,2)

Anexo III e. Estudio de efectividad y eficiencia comparadas: características basales de las preparaciones incluidas

Tabla 8.23. Características basales de las preparaciones incluidas en el estudio de coste-efectividad.

Variable	Grupo Control (n=2900)		Grupo Experimental (n=2953)		p ^a
COMPONENTES DE LA PREPARACIÓN					
Acondicionamiento	N	(%)	N	(%)	0,882
Bolsa de vehículo	2246	(77,4)	2300	(77,9)	0,468
Glucosa 5%	1087	(48,4)	1146	(49,8)	0,055
50 mL	22	(2,0)	7	(0,6)	0,006*
100 mL	537	(49,7)	571	(49,9)	0,875
250 mL	370	(34,1)	405	(35,4)	0,548
500 mL	154	(14,2)	161	(14,1)	0,984
1000 mL	2	(0,2)	1	(0,1)	0,963
Glucosa 5% + Sodio Cloruro 0,33%	20	(0,9)	25	(1,1)	-
1000 mL	20	(100,0)	25	(100,0)	
Sodio Cloruro 0,9%	1139	(50,7)	1129	(49,1)	0,312
50 mL	117	(10,3)	106	(9,4)	0,525
100 mL	311	(27,3)	320	(28,3)	0,613
250 mL	444	(39,0)	466	(41,3)	0,284
500 mL	217	(19,1)	187	(16,6)	0,135
1000 mL	42	(3,7)	47	(4,2)	0,635
Bolsa EVA	95	(3,3)	97	(3,3)	
Infusor	213	(7,3)	223	(7,6)	0,074
1,5 mL/h	17	(8,0)	13	(5,8)	0,486
2 mL/h	10	(4,7)	3	(1,3)	0,076
5 mL/h	186	(87,3)	208	(92,8)	0,052
Jeringa	346	(11,9)	333	(11,3)	

^a Test X²; nivel de significación estadística (p). * Diferencia estadísticamente significativa entre grupos (p <0,05).

Tabla 8.23 (continuación). Características basales de las preparaciones incluidas en el estudio.

Variable	Grupo Control (n=2900)		Grupo experimental (n=2953)		p
COMPONENTES DE LA PREPARACIÓN					
Fármaco	N	(%)	N	(%)	0,448
Aflibercept	1	(0,03)	1	(0,03)	-
Alemtuzumab	8	(0,27)	11	(0,37)	0,491
Azacitidina	227	(7,68)	181	(6,08)	0,020*
Bendamustina	11	(0,40)	11	(0,34)	0,670
Bevacizumab	88	(3,10)	77	(2,65)	0,357
Bleomicina	15	(0,51)	11	(0,37)	0,433
Bortezomib	94	(3,27)	121	(4,13)	0,077
Brentuximab Vedotin	0	(0,00)	1	(0,03)	-
Busulfan	1	(0,03)	4	(0,13)	0,180
Carboplatino	121	(4,14)	116	(3,93)	0,699
Carmustina	1	(0,03)	2	(0,06)	-
Cetuximab	93	(3,20)	96	(3,19)	0,999
Ciclofosfamida	75	(2,56)	100	(3,36)	0,070
Cisplatino	64	(2,15)	33	(1,24)	0,007*
Citarabina	54	(1,85)	42	(1,38)	0,153
Citarabina liposomal	2	(0,07)	3	(0,10)	-
Dacarbazina	11	(0,37)	8	(0,27)	0,491
Daunorubicina	0	(0,00)	2	(0,07)	-
Denosumab	17	(0,57)	14	(0,47)	0,590
Docetaxel	61	(2,09)	52	(1,68)	0,257
Doxorubicina	49	(1,68)	52	(1,75)	0,843
Doxorubicina lip no peg	12	(0,40)	14	(0,47)	0,695
Doxorubicina lip pegilada	11	(0,40)	6	(0,20)	0,157
Epirubicina	20	(0,67)	22	(0,74)	0,758
Eribulina	2	(0,07)	4	(0,13)	0,414
Etoposido	72	(2,46)	77	(2,52)	0,869
Fludarabina, fosfato	5	(0,17)	5	(0,17)	1,000
5-FU	612	(20,94)	672	(22,41)	0,220
Gemcitabina	88	(3,06)	89	(2,99)	0,881
Idarubicina	4	(0,13)	11	(0,37)	0,071
Ifosfamida	6	(0,20)	4	(0,13)	0,527
Ipilimumab	0	(0,00)	2	(0,07)	-
Irinotecan	125	(4,24)	139	(4,64)	0,460
Levofolinato calcio	368	(12,59)	402	(13,41)	0,369
Melfalan	0	(0,00)	2	(0,07)	-
MESNA	13	(0,64)	16	(0,67)	0,873
Metilprednisolona	11	(0,37)	12	(0,44)	0,683
Metoclopramida	2	(0,07)	1	(0,03)	-
Metotrexato	9	(0,37)	8	(0,20)	0,225
Mitomicina	35	(1,18)	35	(1,18)	1,000
Obinutuzumab	2	(0,07)	4	(0,13)	0,414
Ofatumumab	2	(0,10)	2	(0,07)	0,655
Oxaliplatino	150	(5,22)	155	(5,24)	0,955
Paclitaxel	119	(3,94)	110	(3,80)	0,843
Paclitaxel-albúmina	1	(0,03)	1	(0,03)	-
Panitumumab	25	(0,91)	23	(0,71)	0,386
Pemetrexed	22	(0,71)	23	(0,77)	0,763
Pentostatina	2	(0,10)	3	0,07	0,655
Rituximab	81	(2,69)	80	(2,76)	0,875
Temsirolimus	4	(0,13)	7	(0,24)	0,366
Topotecan	2	(0,07)	1	(0,03)	-
Trabectedina	1	(0,03)	0	(0,00)	-
Trastuzumab	48	(1,55)	34	(1,14)	0,180
Vinblastina	12	(0,40)	8	(0,27)	0,371
Vincristina	31	(1,01)	41	(1,41)	0,157
Vinflunina	5	(0,17)	8	(0,27)	0,405
Vinorelbina	5	(0,17)	4	(0,13)	0,739

^a Test X²; nivel de significación estadística (p). * Diferencia estadísticamente significativa entre grupos (p < 0,05).

Tabla 8.23 (continuación). Características basales de las preparaciones incluidas en el estudio.

Variable	Grupo Control (n=2900)		Grupo Experimental (n=2953)		p ^a
PERSONAL IMPLICADO EN EL PROCESO DE PREPARACIÓN					
Técnico Auxiliar de Farmacia (acondicionamiento)	N	(%)	N	(%)	0,08
Técnico habitual	1445	(49,8)	1418	(48,0)	0,174
Técnico de refuerzo	1342	(46,3)	1441	(48,8)	0,057
Dato no registrado	113	(3,9)	94	(3,2)	0,160
Enfermero/a (validación del material acondicionado y elaboración)	N	(%)	N	(%)	0,001*
Enfermero/a 1	161	(5,6)	135	(4,6)	0,117
Enfermero/a 2	109	(3,8)	104	(3,5)	0,738
Enfermero/a 3	193	(6,7)	169	(5,7)	0,128
Enfermero/a 4	218	(7,5)	156	(5,3)	0,001*
Enfermero/a 5	136	(4,7)	140	(4,7)	0,693
Enfermero/a 6	11	(0,4)	19	(0,6)	0,194
Enfermero/a 7	155	(5,3)	207	(7,0)	0,384
Enfermero/a 8	140	(4,8)	138	(4,7)	0,057
Enfermero/a 9	96	(3,3)	131	(4,4)	0,040*
Enfermero/a 10	58	(2,0)	78	(2,6)	0,230
Enfermero/a 11	278	(9,6)	280	(9,4)	0,712
Enfermero/a 12	253	(8,7)	246	(8,3)	0,676
Enfermero/a 13	341	(11,8)	327	(11,0)	0,784
Enfermero/a 14	135	(4,7)	142	(4,8)	0,721
Enfermero/a 15	12	(0,4)	9	(0,3)	0,513
Enfermero/a 16	161	(5,6)	177	(6,0)	0,452
Enfermero/a 17	1	(0,04)	7	(0,2)	0,034*
Enfermero/a 18	310	(10,7)	333	(11,2)	0,969
Enfermero/a 19	132	(4,6)	165	(5,6)	0,059
Farmacéutico (validación de la preparación)	N	(%)	N	(%)	0,019*
Farmacéutico UOF 1	1229	(42,4)	1238	(41,9)	0,744
Farmacéutico UOF 2	926	(31,9)	980	(33,2)	0,319
Farmacéutico UOF 3	549	(18,9)	511	(17,3)	0,114
Farmacéutico de guardia/refuerzo	124	(4,3)	112	(3,8)	0,383
Dato no registrado	72	(2,5)	112	(3,8)	0,005*

^a Test X²; nivel de significación estadística (p). * Diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05).

Anexo III f. Estudio de efectividad y eficiencia comparadas: recursos consumidos

Tabla 8.24. Recursos consumidos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral asistida con ePASE® para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. Subanálisis para el supuesto de que sólo se realizara la verificación del data-matrix de la especialidad del vehículo y fármaco.

PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR ePASE® (CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO)							
Coste unitario por proceso ^a (€)	CONTROL DE CALIDAD CUALITATIVO GLOBAL (VEHÍCULO Y FARMACO)						
	5 meses (96 días laborales)			15 años (3750 días laborales)			
	Unidades consumidas	Coste (€)	Unidades consumidas	Coste (€)			
				TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%	
COSTES FIJOS		447,78 (b)		17491,42	17491,42	17491,42	
Adquisición de software y hardware							
Módulo ePASE®	11002,32 €/u	0,0256 unidades	281,66 (b)	1 unidad	11002,32	11002,32	11002,32
Submódulo de trazabilidad	3667,44 €/u	0,0256 unidades	93,89 (b)	1 unidad	3667,44	3667,44	3667,44
Ordenador	0,00 €/u	0,0256 unidades	0,00 (b)	1 unidad	0,00	0,00	0,00
Pantalla táctil 17"	385,08 €/u	0,0256 unidades	9,86 (b)	1 unidad	385,08	385,08	385,08
Lector DM	512,22 €/u	0,0256 unidades	13,11 (b)	1 unidad	512,22	512,22	512,22
Impresora DM	1044,00 €/u	0,0256 unidades	26,73 (b)	1 unidad	1044,00	1044,00	1044,00
Balanza de precisión	6079,77 €/u	-	-	-	-	-	-
Implantación ePASE® Asesor externo	880,36 €/u	0,0256 unidades	22,54 (b)	1 unidad	880,36	880,36	880,36
Pesas externas certificadas	279,32 €/pack	-	-	-	-	-	-
COSTES VARIABLES			4108,95		160505,96	127740,65	111066,47
Reetiquetado con DM							
Rollo etiquetas DM (1000 etiquetas/rollo)	0,0016 €/etiqueta	5324 etiquetas	8,31	207969 etiquetas	324,62	258,35	224,63
Tinta (impresora)	5,05 €/ribbon	0,16 ribbon	0,81	6 ribbon	31,48	25,05	21,78
Tiempo de técnico	10,88 €/h (c)	35,52 h	386,46	1387,50 h	15096,09	12014,41	10446,15
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	196,05 h	3044,66	7658,20 h	118931,89	94653,42	82298,16
Consumo de energía eléctrica							
Ordenador (e)	0,13 €/kWh (g)	67,2 kWh (0,2 kW x 336 h)	8,74	2625 kWh (0,2 kW x 13125 h)	341,41	271,71	236,25
Lector DM (e)	0,13 €/kWh (g)	0,67 kWh (0,002 kW x 336h)	0,10	26,25 kWh (0,002 kW x 13125 h)	3,91	3,11	2,70
Balanza de precisión (e)	0,13 €/kW (g)	-	-	-	-	-	-
Impresora DM (f)	0,13 €/kW (g)	0,71 kWh (0,04 kW x 17,8 h)	0,09	27,75 kWh (0,04 kW x 693,7 h)	3,52	2,80	2,43
Contrato de mantenimiento ePASE®	1718,20 €/año	0,38 años	659,79	15 años	25773,05	20511,80	17834,36
Contrato de mantenimiento balanza	151,25 €/año	-	-	-	-	-	-
Tiempo de farmacéutico	21,67 €/h (h)	-	-	-	-	-	-
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			4556,73		177997,38	145232,07	128557,89
PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NO ASISTIDA (CONTROL DE CALIDAD ESTÁNDAR)							
COSTES VARIABLES			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41
Tiempo de elaboración enfermería (h)	15,53 €/h (d)	168,36 h	2614,63	6576,56 h	102134,02	81284,62	70674,41
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41

a. Costes de implantación en el año 2011(PVP + IVA 18%) ajustados al año 2013 por una subida del IPC del 3,6%; b. Costes de adquisición corregidos por un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología. c. Retribución salarial para el personal técnico, establecida por la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para el año 2013/2014. d. Retribución salarial para enfermería, establecida por la AVS en el año 2013/2014. e. Consumo de energía eléctrica asociado a media jornada laboral (3,5 h/día). f. Consumo de energía eléctrica asociado al tiempo de reetiquetado de DM (0,19 h/día). g. Valor medio del coste de la energía eléctrica para el período de noviembre 2013 a abril 2014 publicados en el BOE. h. Retribución salarial para un facultativo/especialista con complemento específico A, establecida por la AVS para el año 2013/2014.

Tabla 8.25. Recursos consumidos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral asistida con ePASE® para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. Subanálisis para el supuesto de que sólo se realizara la verificación del data-matrix de la especialidad del vehículo.

PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR ePASE® (CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO)							
CONTROL DE CALIDAD CUALITATIVO DE VEHÍCULO							
Coste unitario por proceso ^a (€)	5 meses (96 días laborales)		15 años (3750 días laborales)				
	Unidades consumidas	Coste (€)	Unidades consumidas	Coste (€)			
				TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%	
COSTES FIJOS		447,78 (b)		17491,42	17491,42	17491,42	
Adquisición de software y hardware							
Módulo ePASE®	11002,32 €/u	0,0256 unidades	281,66 (b)	1 unidad	11002,32	11002,32	11002,32
Submódulo de trazabilidad	3667,44 €/u	0,0256 unidades	93,89 (b)	1 unidad	3667,44	3667,44	3667,44
Ordenador	0,00 €/u	0,0256 unidades	0,00 (b)	1 unidad	0,00	0,00	0,00
Pantalla táctil 17"	385,08 €/u	0,0256 unidades	9,86 (b)	1 unidad	385,08	385,08	385,08
Lector DM	512,22 €/u	0,0256 unidades	13,11 (b)	1 unidad	512,22	512,22	512,22
Impresora DM	1044,00 €/u	0,0256 unidades	26,73 (b)	1 unidad	1044,00	1044,00	1044,00
Balanza de precisión	6079,77 €/u	-	-	-	-	-	-
Implantación ePASE® Asesor externo	880,36 €/u	0,0256 unidades	22,54 (b)	1 unidad	880,36	880,36	880,36
Pesas externas certificadas	279,32 €/pack	-	-	-	-	-	-
COSTES VARIABLES			3188,20		124539,20	99116,06	86178,29
Reetiquetado con DM							
Rollo etiquetas DM (1000 etiquetas/rollo)	0,0016 €/etiqueta	2314 etiquetas	3,61	90391 etiquetas	141,09	112,29	97,63
Tinta (impresora)	5,05 €/ribbon	0,07 ribbon	0,35	3 ribbon	13,68	10,89	9,47
Tiempo de técnico	10,88 €/h (c)	17,07 h	185,72	666,80 h	7254,75	5773,78	5020,12
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	150,14 h	2331,67	5864,84 h	91081,02	72487,96	63025,99
Consumo de energía eléctrica							
Ordenador (e)	0,13 €/kWh (g)	53,43 kWh (0,2 kW x 267 h)	6,94	2087 kWh (0,2 kW x 10430 h)	271,09	215,75	187,59
Lector DM (e)	0,13 €/kWh (g)	0,53 kWh (0,002 kW x 267 h)	0,07	20,87 kWh (0,002 kW x 10430 h)	2,73	2,18	1,89
Balanza de precisión (e)	0,13 €/kWh (g)	-	-	-	-	-	-
Impresora DM (f)	0,13 €/kWh (g)	0,35 kWh (0,04 kW x 8,76 h)	0,05	13,69 kWh (0,04 kW x 342,19 h)	1,78	1,41	1,23
Contrato de mantenimiento ePASE®	1718,20 €/año	0,38 años	659,79	15 años	25773,05	20511,80	17834,36
Contrato de mantenimiento balanza	151,25 €/año	-	-	-	-	-	-
Tiempo de farmacéutico	21,67 €/h (h)	-	-	-	-	-	-
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			3635,98		142030,62	116607,48	103669,71
PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NO ASISTIDA (CONTROL DE CALIDAD ESTÁNDAR)							
COSTES VARIABLES			2024,96		79099,87	62952,61	54735,31
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	130,39 h	2024,96	5093,36 h	79099,87	62952,61	54735,31
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			2024,96		79099,87	62952,61	54735,31

a. Costes de implantación en el año 2011 (PVP + IVA 18%) ajustados al año 2013 por una subida del IPC del 3,6%; b. Costes de adquisición corregidos por un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología. c. Retribución salarial para el personal técnico, establecida por la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para el año 2013/2014. d. Retribución salarial para enfermería, establecida por la AVS en el año 2013/2014. e. Consumo de energía eléctrica asociado a media jornada laboral (3,5 h/día). f. Consumo de energía eléctrica asociado al tiempo de reetiquetado de DM (0,19 h/día). g. Valor medio del coste de la energía eléctrica para el período de noviembre 2013 a abril 2014 publicados en el BOE. h. Retribución salarial para un facultativo/especialista con complemento específico A, establecida por la AVS para el año 2013/2014.

Tabla 8.26. Recursos consumidos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE® para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. Subanálisis para el supuesto de que sólo se realizara la verificación del data-matrix de la especialidad del fármaco.

PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR ePASE® (CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO)							
CONTROL DE CALIDAD CUALITATIVO DE FÁRMACO							
Coste unitario por proceso ^a (€)	5 meses (96 días laborales)		15 años (3750 días laborales)				
	Unidades consumidas	Coste (€)	Unidades consumidas	Coste (€)			
				TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%	
COSTES FIJOS		447,78 (b)		17491,42	17491,42	17491,42	
Adquisición de software y hardware							
Módulo ePASE®	11002,32 €/u	0,0256 unidades	281,66 (b)	1 unidad	11002,32	11002,32	11002,32
Submódulo de trazabilidad	3667,44 €/u	0,0256 unidades	93,89 (b)	1 unidad	3667,44	3667,44	3667,44
Ordenador	0,00 €/u	0,0256 unidades	0,00 (b)	1 unidad	0,00	0,00	0,00
Pantalla táctil 17"	385,08 €/u	0,0256 unidades	9,86 (b)	1 unidad	385,08	385,08	385,08
Lector DM	512,22 €/u	0,0256 unidades	13,11 (b)	1 unidad	512,22	512,22	512,22
Impresora DM	1044,00 €/u	0,0256 unidades	26,73 (b)	1 unidad	1044,00	1044,00	1044,00
Balanza de precisión	6079,77 €/u	-	-	-	-	-	-
Implantación ePASE® Asesor externo	880,36 €/u	0,0256 unidades	22,54 (b)	1 unidad	880,36	880,36	880,36
Pesas externas certificadas	279,32 €/pack	-	-	-	-	-	-
COSTES VARIABLES			3842,66		150104,04	119462,16	103868,58
Reetiquetado con DM							
Rollo etiquetas DM (1000 etiquetas/rollo)	0,0016 €/etiqueta	3010 etiquetas	4,70	207969 etiquetas	183,53	146,06	127,00
Tinta (impresora)	5,05 €/ribbon	0,16 ribbon	0,46	6 ribbon	17,80	14,16	12,32
Tiempo de técnico	10,88 €/h (c)	18,45 h	200,74	720,70 h	7841,25	6240,56	5425,97
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	191,12 h	2968,09	8256,25 h	115941,16	92273,20	80228,64
Consumo de energía eléctrica							
Ordenador (e)	0,13 €/kWh (g)	67,2 kWh (0,2 kW x 336 h)	8,74	2625 kWh (0,2 kW x 13125 h)	341,41	271,71	236,25
Lector DM (e)	0,13 €/kWh (g)	0,67 kWh (0,002 kW x 336h)	0,10	26,25 kWh (0,002 kW x 13125 h)	3,91	3,11	2,70
Balanza de precisión (e)	0,13 €/kWh (g)	-	-	-	-	-	-
Impresora DM (f)	0,13 €/kWh (g)	0,40 kWh (0,04 kW x 10,04)	0,05	15,69 kWh (0,04 kW x 392,19 h)	1,95	1,55	1,35
Contrato de mantenimiento ePASE®	1718,20 €/año	0,38 años	659,79	15 años	25773,05	20511,80	17834,36
Contrato de mantenimiento balanza	151,25 €/año	-	-	-	-	-	-
Tiempo de farmacéutico	21,67 €/h (h)	-	-	-	-	-	-
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			4290,44		167595,46	136953,58	121360,00
PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NO ASISTIDA (CONTROL DE CALIDAD ESTÁNDAR)							
COSTES VARIABLES			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	168,36 h	2614,63	6576,56 h	102134,02	81284,62	70674,41
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41

a. Costes de implantación en el año 2011 (PVP + IVA 18%) ajustados al año 2013 por una subida del IPC del 3,6%; b. Costes de adquisición corregidos por un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología. c. Retribución salarial para el personal técnico, establecida por la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para el año 2013/2014. d. Retribución salarial para enfermería, establecida por la AVS en el año 2013/2014. e. Consumo de energía eléctrica asociado a media jornada laboral (3,5 h/día). f. Consumo de energía eléctrica asociado al tiempo de reetiquetado de DM (0,19 h/día). g. Valor medio del coste de la energía eléctrica para el período de noviembre 2013 a abril 2014 publicados en el BOE. h. Retribución salarial para un facultativo/especialista con complemento específico A, establecida por la AVS para el año 2013/2014.

Tabla 8.27. Recursos consumidos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE® para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. Subanálisis para el supuesto de que sólo se realizara control gravimétrico (del volumen de vehículo y de la dosis de fármaco).

PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR ePASE® (CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO)							
CONTROL DE CALIDAD CUANTITATIVO GLOBAL (DE VEHICULO Y FÁRMACO)							
Coste unitario por proceso ^a (€)	5 meses (96 días laborales)			15 años (3750 días laborales)			
	Unidades consumidas	Coste (€)	Unidades consumidas	Coste (€)			
				TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%	
COSTES FIJOS		476,85 (b)		18626,85	18626,85	18626,85	
Adquisición de software y hardware							
Módulo ePASE®	11002,32 €/u	0,0256 unidades	281,66 (b)	1 unidad	11002,32	11002,32	11002,32
Submódulo de trazabilidad	3667,44 €/u	-	-	-	-	-	
Ordenador	0,00 €/u	0,0256 unidades	0,00 (b)	1 unidad	0,00	0,00	0,00
Pantalla táctil 17"	385,08 €/u	0,0256 unidades	9,86 (b)	1 unidad	385,08	385,08	385,08
Lector DM	512,22 €/u	-	-	-	-	-	
Impresora DM	1044,00 €/u	-	-	-	-	-	
Balanza de precisión	6079,77 €/u	0,0256 unidades	155,64 (b)	1 unidad	6079,77	6079,77	6079,77
Implantación ePASE® Asesor externo	880,36 €/u	0,0256 unidades	22,54 (b)	1 unidad	880,36	880,36	880,36
Pesas externas certificadas	279,32 €/pack	0,0256 unidades	7,15 (b)	1 unidad	279,32	279,32	279,32
COSTES VARIABLES			3889,78		151944,69	120927,06	105142,26
Reetiquetado con DM							
Rollo etiquetas DM (1000 etiquetas/rollo)	0,0016 €/etiqueta	-	-	-	-	-	
Tinta (impresora)	5,05 €/ribbon	-	-	-	-	-	
Tiempo de técnico	10,88 €/h (c)	-	-	-	-	-	
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	200,97 h	3121,06	7850,39 h	121916,57	97028,80	84363,48
Consumo de energía eléctrica							
Ordenador (e)	0,13 €/kWh (g)	67,2 kWh (0,2 kW x 336 h)	8,74	2625 kWh (0,2 kW x 13125 h)	341,41	271,71	236,25
Lector DM (e)	0,13 €/kWh (g)	-	-	-	-	-	
Balanza de precisión (e)	0,13 €/kWh (g)	63,80 kWh (0,19 kW x 336 h)	8,30	2493,75 kWh (0,19 kW x 13125 h)	324,22	258,03	224,35
Impresora DM (f)	0,13 €/kWh (g)	-	-	-	-	-	
Contrato de mantenimiento ePASE®	1718,20 €/año	0,38 años	659,79	15 años	25773,05	20511,80	17834,36
Contrato de mantenimiento balanza	151,25 €/año	0,38 años	58,08	15 años	2268,75	1805,61	1569,92
Tiempo de farmacéutico	21,67 €/h (h)	1,56 h	33,81	60,94 h	1320,70	1051,10	913,90
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			4366,63		170571,54	139553,91	123769,11
PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NO ASISTIDA (CONTROL DE CALIDAD ESTÁNDAR)							
COSTES VARIABLES			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	168,36 h	2614,63	6576,56 h	102134,02	81284,62	70674,41
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41

a. Costes de implantación en el año 2011(PVP + IVA 18%) ajustados al año 2013 por una subida del IPC del 3,6%; b. Costes de adquisición corregidos por un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología. c. Retribución salarial para el personal técnico, establecida por la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para el año 2013/2014. d. Retribución salarial para enfermería, establecida por la AVS en el año 2013/2014. e. Consumo de energía eléctrica asociado a media jornada laboral (3,5 h/día). f. Consumo de energía eléctrica asociado al tiempo de reetiquetado de DM (0,19 h/día). g. Valor medio del coste de la energía eléctrica para el período de noviembre 2013 a abril 2014 publicados en el BOE. h. Retribución salarial para un facultativo/especialista con complemento específico A, establecida por la AVS para el año 2013/2014.

Tabla 8.28. Recursos consumidos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE® para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. Subanálisis para el supuesto de que sólo se realizara control gravimétrico del volumen de vehículo.

PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR ePASE® (CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO)							
CONTROL DE CALIDAD CUANTITATIVO DE VEHÍCULO							
Coste unitario por proceso ^a (€)	5 meses (96 días laborales)		15 años (3750 días laborales)				
	Unidades consumidas	Coste (€)	Unidades consumidas	Coste (€)			
				TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%	
COSTES FIJOS		476,85 (b)		18626,85	18626,85	18626,85	
Adquisición de software y hardware							
Módulo ePASE®	11002,32 €/u	0,0256 unidades	281,66 (b)	1 unidad	11002,32	11002,32	11002,32
Submódulo de trazabilidad	3667,44 €/u		-				
Ordenador	0,00 €/u	0,0256 unidades	0,00 (b)	1 unidad	0,00	0,00	0,00
Pantalla táctil 17"	385,08 €/u	0,0256 unidades	9,86 (b)	1 unidad	385,08	385,08	385,08
Lector DM	512,22 €/u	-	-	-	-	-	-
Impresora DM	1044,00 €/u	-	-	-	-	-	-
Balanza de precisión	6079,77 €/u	0,0256 unidades	155,64 (b)	1 unidad	6079,77	6079,77	6079,77
Implantación ePASE® Asesor externo	880,36 €/u	0,0256 unidades	22,54 (b)	1 unidad	880,36	880,36	880,36
Pesas externas certificadas	279,32 €/pack	0,0256 unidades	7,15 (b)	1 unidad	279,32	279,32	279,32
COSTES VARIABLES			3196,12		124848,43	99362,17	86392,27
Reetiquetado con DM							
Rollo etiquetas DM (1000 etiquetas/rollo)	0,0016 €/etiqueta	-	-	-	-	-	-
Tinta (impresora)	5,05 €/ribbon	-	-	-	-	-	-
Tiempo de técnico	10,88 €/h (c)	-	-	-	-	-	-
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	156,53 h	2430,90	6114,45 h	94957,03	75572,72	65708,10
Consumo de energía eléctrica							
Ordenador (e)	0,13 €/kWh (g)	53,43 kWh (0,2 kW x 267 h)	6,94	2087 kWh (0,2 kW x 10430 h)	271,09	215,75	187,59
Lector DM (e)	0,13 €/kWh (g)	-	-	-	-	-	-
Balanza de precisión (e)	0,13 €/kWh (g)	50,78 kWh (0,19 kW x 267 h)	6,60	2087 kWh (0,2 kW x 10430 h)	257,81	205,18	178,40
Impresora DM (f)	0,13 €/kWh (g)						
Contrato de mantenimiento ePASE®	1718,20 €/año	0,38 años	659,79	15 años	25773,05	20511,80	17834,36
Contrato de mantenimiento balanza	151,25 €/año	0,38 años	58,08	15 años	2268,75	1805,61	1569,92
Tiempo de farmacéutico	21,67 €/h (h)	1,56 h	33,81	60,94 h	1320,70	1051,10	913,90
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			3672,97		143475,28	117989,02	105019,12
PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NO ASISTIDA (CONTROL DE CALIDAD ESTÁNDAR)							
COSTES VARIABLES			2024,96		79099,87	62952,61	54735,31
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	130,39 h	2024,96	5093,36 h	79099,87	62952,61	54735,31
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			2024,96		79099,87	62952,61	54735,31

a. Costes de implantación en el año 2011(PVP + IVA 18%) ajustados al año 2013 por una subida del IPC del 3,6%; b. Costes de adquisición corregidos por un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología. c. Retribución salarial para el personal técnico, establecida por la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para el año 2013/2014. d. Retribución salarial para enfermería, establecida por la AVS en el año 2013/2014. e. Consumo de energía eléctrica asociado a media jornada laboral (3,5 h/día). f. Consumo de energía eléctrica asociado al tiempo de reetiquetado de DM (0,19 h/día). g. Valor medio del coste de la energía eléctrica para el período de noviembre 2013 a abril 2014 publicados en el BOE. h. Retribución salarial para un facultativo/especialista con complemento específico A, establecida por la AVS para el año 2013/2014.

Tabla 8.29. Recursos consumidos ligados a la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE® para los horizontes temporales de 5 meses y 15 años. Subanálisis para el supuesto de que sólo se realizara control gravimétrico de la dosis de fármaco.

PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ASISTIDA POR ePASE® (CONTROL DE CALIDAD TECNOLÓGICO)							
CONTROL DE CALIDAD CUANTITATIVO DE FARMÁCO							
Coste unitario por proceso ^a (€)	5 meses (96 días laborales)		15 años (3750 días laborales)				
	Unidades consumidas	Coste (€)	Unidades consumidas	Coste (€)			
				TD= 0%	TD= 3%	TD= 5%	
COSTES FIJOS		476,85 (b)		18626,85	18626,85	18626,85	
Adquisición de software y hardware							
Módulo ePASE®	11002,32 €/u	0,0256 unidades	281,66 (b)	1 unidad	11002,32	11002,32	11002,32
Submódulo de trazabilidad	3667,44 €/u	-	-	-	-	-	-
Ordenador	0,00 €/u	0,0256 unidades	0,00 (b)	1 unidad	0,00	0,00	0,00
Pantalla táctil 17"	385,08 €/u	0,0256 unidades	9,86 (b)	1 unidad	385,08	385,08	385,08
Lector DM	512,22 €/u	-	-	-	-	-	-
Impresora DM	1044,00 €/u	-	-	-	-	-	-
Balanza de precisión	6079,77 €/u	0,0256 unidades	155,64 (b)	1 unidad	6079,77	6079,77	6079,77
Implantación ePASE® Asesor externo	880,36 €/u	0,0256 unidades	22,54 (b)	1 unidad	880,36	880,36	880,36
Pesas externas certificadas	279,32 €/pack	0,0256 unidades	7,15 (b)	1 unidad	279,32	279,32	279,32
COSTES VARIABLES			3889,38		151943,51	120926,12	105141,45
Reetiquetado con DM							
Rollo etiquetas DM (1000 etiquetas/rollo)	0,0016 €/etiqueta	-	-	-	-	-	-
Tinta (impresora)	5,05 €/ribbon	-	-	-	-	-	-
Tiempo de técnico	10,88 €/h (c)	-	-	-	-	-	-
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	200,97 h	3121,03	7850,39 h	121915,39	97027,86	84362,67
Consumo de energía eléctrica							
Ordenador (e)	0,13 €/kWh (g)	67,2 kWh (0,2 kW x 336 h)	8,74	2625 kWh (0,2 kW x 13125 h)	341,41	271,71	236,25
Lector DM (e)	0,13 €/kWh (g)	-	-	-	-	-	-
Balanza de precisión (e)	0,13 €/kWh (g)	63,80 kWh (0,19 kW x 336 h)	8,30	2493,75 kWh (0,19 kW x 13125 h)	324,22	258,03	224,35
Impresora DM (f)	0,13 €/kWh (g)	-	-	-	-	-	-
Contrato de mantenimiento ePASE®	1718,20 €/año	0,38 años	659,79	15 años	25773,05	20511,80	17834,36
Contrato de mantenimiento balanza	151,25 €/año	0,38 años	58,08	15 años	2268,75	1805,61	1569,92
Tiempo de farmacéutico	21,67 €/h (h)	1,56 h	33,81	60,94 h	1320,70	1051,10	913,90
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			4366,60		170570,36	139552,97	123768,30
PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NO ASISTIDA (CONTROL DE CALIDAD ESTÁNDAR)							
COSTES VARIABLES			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41
Tiempo de elaboración enfermería	15,53 €/h (d)	168,36 h	2614,63	6576,56 h	102134,02	81284,62	70674,41
COSTES GLOBALES (FIJOS + VARIABLES)			2614,63		102134,02	81284,62	70674,41

a. Costes de implantación en el año 2011(PVP + IVA 18%) ajustados al año 2013 por una subida del IPC del 3,6%; b. Costes de adquisición corregidos por un factor de corrección de 0,0256 sobre los costes reales, equivalente a la proporción que suponen los 96 días laborales (5 meses) respecto a los 3750 días laborales (15 años) de vida útil estimada para la tecnología. c. Retribución salarial para el personal técnico, establecida por la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para el año 2013/2014. d. Retribución salarial para enfermería, establecida por la AVS en el año 2013/2014. e. Consumo de energía eléctrica asociado a media jornada laboral (3,5 h/día). f. Consumo de energía eléctrica asociado al tiempo de reetiquetado de DM (0,19 h/día). g. Valor medio del coste de la energía eléctrica para el período de noviembre 2013 a abril 2014 publicados en el BOE. h. Retribución salarial para un facultativo/especialista con complemento específico A, establecida por la AVS para el año 2013/2014.

Anexo III g. Estudio de efectividad y eficiencia comparadas: análisis de sensibilidad del ratio coste-efectividad incremental global de la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE® frente a la no asistida

Tabla 8.30. Análisis de sensibilidad del ratio coste-efectividad incremental global de la preparación de quimioterapia parenteral asistida por ePASE® frente a la no asistida

Variable modificada	Definición (unidades de medida)	Valores extremos (inf/ sup)	Diferencia de costes (€/1000 preparaciones)					Incremento en la tasa de EP interceptados (EP/1000 preparaciones)	Coste-Efectividad Incremental (€/EP)		
			Preparación de QT asistida vs no asistida						Preparación de QT asistida vs no asistida	Preparación de QT asistida vs no asistida	
			5 meses (96 días laborales)			15 años (3750 días laborales) (a)				5 meses (96 días laborales)	15 años (3750 días laborales)
			Diferencia de costes GE vs GE	Costes (€/1000 prep)		Diferencia de costes GE vs GC	Costes (€/1000 prep)				
				GE	GC		GE	GC			
CASO BASE			811,06	1712,66	901,60	687,70	1405,25	717,55	24,11	33,64	33,64
ANÁLISIS UNIVARIANTE											
Diferencia en la tasa de EP interceptados (EP/1000 prep)	IC95% inf		811,06	1712,66	901,60	687,70	1405,25	717,55	15,88	51,07	43,31
	IC95% sup		811,06	1712,66	901,60	687,70	1405,25	717,55	32,65	24,84	21,06
Tasa de descuento anual en el cálculo de los costes (%)	+0		-	-	-	811,06	1712,66	901,60	24,11	-	33,64
	5		-	-	-	624,92	1248,81	623,88	24,11	-	25,92
Costes de implantación (€)	-20%		769,64	1671,23	901,60	646,35	1363,90	717,55	24,11	31,92	26,81
	+20%		852,34	1753,94	901,60	729,05	1446,60	717,55	24,11	35,35	30,24
Tiempo de reetiquetado de las presentaciones (h)	IC95% inf		774,77	1676,37	901,60	658,88	1376,42	717,55	24,11	32,13	27,33
	IC95% sup		854,35	1755,95	901,60	722,21	1439,76	717,55	24,11	35,44	29,95
Tiempo de elaboración de las preparaciones con ePASE® (h)	IC95% inf		783,38	1684,98	901,60	665,73	1383,27	717,55	24,11	32,49	27,61
	IC95% sup		836,29	1737,88	901,60	707,83	1425,38	717,55	24,11	34,69	29,36
ANÁLISIS MULTIVARIANTE											
Ausencia de reetiquetado de las especialidades con DM (sin costes fijos de adquisición de impresora DM, ni costes variables asociados al reetiquetado)	TD= 0%		667,98	1569,58	901,60	667,90	1569,58	901,60	24,11	27,71	27,71
	TD= 3%		-	-	-	571,92	1289,46	717,55	24,11	-	23,72
	TD= 5%		-	-	-	523,07	1146,95	623,88	24,11	-	21,70

a. En el análisis univariante, los costes y diferencia de costes entre grupos para un horizonte temporal de 15 años se han calculado aplicando una tasa de descuento anual del 3% excepto en el caso en el que la variable modificada ha sido la propia tasa de descuento. Abreviaturas: DM= data-matrix; EP= Errores de preparación; GC= grupo control; GE= grupo experimental; prep= preparaciones; QT= quimioterapia; TD= tasa de descuento anual.

Anexo III h. Valoración de la calidad percibida por el profesional: características sociodemográficas de los encuestados

Tabla 8.31. Características sociodemográficas de los profesionales encuestados.

VARIABLE	Farmacéutica/o N = 9	Enfermera/o N=13	Global N=22
Edad (años) Mediana (P₂₅-P₇₅)	29 (26,00 – 40,50)	50,00 (36,25 – 56,25)	37,00 (26,50-53,00)
Sexo n (%)			
Femenino	7 (77,8%)	9 (69,2%)	16 (72,7%)
Situación laboral n (%)			
Temporal	7 (77,7%)	11 (84,6%)	18 (81,8%)
Eventual	7 (77,7%)	1 (7,7%)	8 (36,4%)
Sustitución	0 (0,0%)	1(7,7%)	1 (4,5%)
Vacante	0 (0,0%)	9 (69,2%)	9 (40,9%)
Fijo	2 (22,2%)	2 (15,4 %)	4 (18,2%)
Jornada laboral (%)			
Completa	9 (100,0%)	13 (100,0%)	22 (100,0%)
Horario (turno) (%)			
Rodado: mañana, tarde y noche	0 (0,0 %)	12 (92,3%)	12 (54,5%)
Fijo de mañana	3 (33,3%)	0 (0,0 %)	3 (13,6%)
Fijo de mañana con guardias	5 (55,6 %)	0 (0,0 %)	5 (22,7%)
Otro	1 (11,1 %)	1 (7,7%)	2 (9,1%)
Puesto de trabajo habitual en la Unidad de Oncología Farmacéutica			
Sí (%)	3 (33,3%)	13 (100,0%)	16 (72,7%)
Experiencia (meses) Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	12,59 (7,86 – 12,59)	34,09 (15,09- 82,22)	27,05 (12,59 – 81,10)
No (%)	6 (66,7%)	0 (0,0%)	6 (27,3%)
Experiencia en preparación de quimioterapia			
Sí (%)		13 (100,0%)	13 (59,0%)
Experiencia (meses) Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	No procede	34,09 (15,09- 82,22)	34,09 (15,09- 82,22)
No (%)		0 (0,0%)	9 (40,91%)
Experiencia en preparación con ePASE®			
Sí (%)		13 (100,0%)	13 (59,1%)
Experiencia (meses) Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)	No procede	34,09 (15,09- 80,51)	34,09 (15,09- 80,51)
No (%)		0 (0,0%)	9 (40,9%)

Anexo IV a. Mejoras introducidas en las nuevas versiones de ePASE®

Tabla 8.32. Mejoras implantadas en las diferentes versiones del Módulo ePASE®.

Novedad	Descripción	V. 2011	V. 2013	V. 3.0
Módulo PASE® (Preparación Asistida Segura y Eficiente) *	Control cualitativo (Código Data Matrix): Evita la contaminación cruzada y facilita la identificación del producto, presentación utilizada, así como lote y caducidad de vehículos y aditivos utilizados en la Preparación	Sí	Sí	Sí
	Control cuantitativo (Gravimetría): Validación de la cantidad añadida, Volumen final real en la mezcla. Con pesada integrada en el proceso y alertas al preparador ante discordancias (mecanismo stop & go). Pantalla de monitorización de las preparaciones.	Sí	Sí	Sí
	Seguridad hacia el Preparador: Facilita la identificación y Tiempos de Exposición	-	Sí	Sí
	Estadísticas de Indicadores.	-	Sí	Sí
	Televalidación a tiempo real de los tratamientos preparados	-	-	Sí
	Configuración de múltiples destinos de preparación	-	-	Sí
	Envío de tratamientos a Validación Farmacéutica Técnica	-	-	Sí
	Circuito de validación de mezclas devueltas	-	-	Sí
	Nuevos formatos de identificación de viales (GS1)	-	-	Sí
	Validación por CB del etiquetado de mezcla	-	-	Sí
Preparación	Algoritmo para la optimización de la Preparación y gestión eficiente de medicamentos de alto coste/especial control.	Sí	sí	sí
	Ajuste a Presentaciones disponibles aplicando criterio de dose banding.	Sí	sí	sí
	Nuevo ajuste al preparar medicación oral, ajuste a la forma farmacéutica disponible.	-	Sí	Sí
	Informes de Previsión/Consumos	Sí	Sí	Sí
	Módulo Gestión Destinos de preparación	-	-	Sí
Validación Farmacéutica Técnica	Integración con Robots de preparación	-	-	Sí
	Proceso de Validación farmacéutica técnica de la preparación	-	-	Sí
	Control de calidad de las mezclas preparadas	-	-	Sí
	Control por código de barras de las mezclas preparadas	-	-	Sí
	Identificación de incidencias relacionadas con la preparación	-	-	Sí
	Gestión de destinos de preparación	-	-	Sí
Paso a Preparado por CB	Televalidación a tiempo real de los tratamientos preparados	-	-	Sí
	Identificación inequívoca de paciente preparado	Sí	Sí	Sí
	Identificación inequívoca de mezclas	Sí	Sí	Sí
	Alertas visuales ante incidencias	Sí	Sí	Sí
	Identificación de usuario que valida la preparación	-	Sí	Sí
Auditoría: registro en la evolución de los pasos a preparado y a dispensado	-	-	Sí	
Gestión y Trazabilidad	Lotes	Sí	Sí	Sí
	Trazabilidad	Sí	Sí	Sí
	Entrada de stock	Sí	Sí	Sí
	Reposiciones	Sí	Sí	Sí
	Inventario	Sí	Sí	Sí

Anexo IV b. Desviación de volumen derivada de la confusión entre presentaciones de vehículo de diferentes volúmenes

Tabla 8.33. Desviación de volumen debida a la confusión entre presentaciones de suero fisiológico de distintos volúmenes.

Presentación prescrita*	Presentación errónea seleccionada*				
	58,62 mL	110,52 mL	268,87 mL	532,55 mL	1050,47 mL
58,62 mL		-47%	-78%	-89%	-94%
110,52 mL	89%		-59%	-79%	-89%
268,87 mL	359%	143%		-50%	-74%
532,55 mL	808%	382%	98%		-49%
1050,47 mL	1692%	850%	291%	97%	

* Volúmenes medios de las diferentes presentaciones (incluido el sobrellenado)

Tabla 8.34. Desviación de volumen debida a la confusión entre presentaciones de glucosa de distintos volúmenes.

Presentación prescrita*	Presentación errónea seleccionada*			
	60,96 mL	107,58 mL	266,72 mL	532,27 mL
60,96 mL		-43%	-77%	-89%
107,58 mL	76%		-60%	-80%
266,72 mL	338%	148%		-50%
532,27 mL	773%	395%	100%	

* Volúmenes medios de las diferentes presentaciones (incluido el sobrellenado)

Anexo IV c. Velocidad de administración de las preparaciones en función del volumen de vehículo prescrito

Tabla 8.35. Velocidad de administración de las preparaciones en función del volumen de vehículo prescrito.

Tiempo de administración		Volumen de vehículo prescrito (N)						Total N (%)
Minutos	Horas	≤ 50 mL	≤100 mL	≤250 mL	≤500 mL	≤1000 mL	≤2000 mL	
5	0,08	2	-	1	-	-	-	3 (0,0%)
10	0,17	227	490	-	-	-	-	717 (8,8%)
15	0,25	41	425	-	-	-	-	466 (5,7%)
20	0,33	-	12	-	-	-	-	12 (0,1%)
30	0,50	209	861	518	3	-	-	1591 (19,5%)
50	0,83	-	-	-	7	-	-	7 (0,1%)
60	1,00	20	535	378	1240	-	-	2173 (26,6%)
90	1,50	-	-	515	19	-	-	534 (6,5%)
100	1,67	-	1	-	-	-	-	1 (0,0%)
120	2,00	4	19	330	325	202	-	880 (10,8%)
150	2,50	-	-	11	-	-	-	11 (0,1%)
170	2,83	-	-	4	-	-	-	4 (0,0%)
180	3,00	-	-	8	217	-	-	225 (2,8%)
210	3,50	-	-	22	33	-	-	55 (0,7%)
216	3,60	-	-	8	-	-	-	8 (0,1%)
240	4,00	-	-	40	49	-	-	89 (1,1%)
270	4,50	-	-	120	-	-	-	120 (1,5%)
300	5,00	-	-	10	-	-	-	10 (0,1%)
360	6,00	-	-	26	1	2	-	29 (0,4%)
420	7,00	-	-	137	11	-	-	148 (1,8%)
660	11,00	-	-	-	-	14	-	14 (0,2%)
1320	22,00	-	-	-	16	29	5	50 (0,6%)
1440	24,00	-	8	12	135	66	3	224 (2,7%)
2640	44,00	-	-	749	-	-	-	749 (9,2%)
2760	46,00	-	-	4	-	-	-	4 (0,0%)
5760	96,00	-	2	-	-	-	-	2 (0,0%)
7200	120,00	-	10	34	-	-	-	44 (0,5%)
10080	168,00	-	-	7	-	-	-	7 (0,1%)
Total N (%)		503 (6%)	2363 (29%)	2934 (36%)	2056 (25%)	313 (4%)	8 (0%)	8177 (100%)

Anexo IV d. Tiempo de administración adicional debido al sobrellenado de los vehículos

Tabla 8.36. Tiempo de administración adicional debido a un incremento de un 20% del volumen de vehículo preparado respecto al prescrito

Tiempo de administración adicional (minutos)	N (%)	% acumulado
1	58 1%	1%
2	666 8%	9%
3	481 6%	15%
4	167 2%	17%
5	413 5%	22%
6	1008 12%	34%
8	16 0%	34%
9	25 0%	35%
10	150 2%	36%
11	319 4%	40%
12	1666 20%	61%
15	2 0%	61%
16	3 0%	61%
17	102 1%	62%
18	433 5%	67%
19	4 0%	67%
20	7 0%	68%
21	1 0%	68%
22	92 1%	69%
23	250 3%	72%
24	522 6%	78%
25	1 0%	78%
26	2 0%	78%
27	1 0%	78%
28	3 0%	78%
29	5 0%	78%
30	19 0%	78%
31	1 0%	78%
32	1 0%	78%
33	15 0%	79%
34	58 1%	79%
35	81 1%	80%
36-1838	1605 20%	100%

Anexo IV e. Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRDs) aplicables a la morbilidad asociada a los errores de preparación de quimioterapia

Tabla 8.37. Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRDs) que podrían aplicarse a la morbilidad asociada a los errores de preparación en quimioterapia parenteral.

CÓDIGO GRD	DESCRIPCIÓN	COSTE POR PROCESO (€)*
GRD283-1	Otros trastornos de hígado -Nivel de severidad 1.	2.255,54
GRD283-2	Otros trastornos de hígado -Nivel de severidad 2.	3.431,69
GRD283-3	Otros trastornos de hígado -Nivel de severidad 3.	5.074,79
GRD283-4	Otros trastornos de hígado -Nivel de severidad 4.	9.519,92
GRD284-1	Trastornos del tracto y vesícula biliar -Nivel de severidad 1.	3.013,38
GRD284-2	Trastornos del tracto y vesícula biliar -Nivel de severidad 2.	4.246,35
GRD284-3	Trastornos del tracto y vesícula biliar -Nivel de severidad 3.	5.966,93
GRD284-4	Trastornos del tracto y vesícula biliar -Nivel de severidad 4.	8.392,55
GRD469-1	Daño agudo de riñón -Nivel de severidad 1.	2.056,91
GRD469-2	Daño agudo de riñón -Nivel de severidad 2.	2.782,11
GRD469-3	Daño agudo de riñón -Nivel de severidad 3.	4.534,20
GRD469-4	Daño agudo de riñón -Nivel de severidad 4.	10.649,18
GRD661-1	Trastornos de la coagulación y plaquetas -Nivel de severidad 1.	3.065,09
GRD661-2	Trastornos de la coagulación y plaquetas -Nivel de severidad 2.	4.111,44
GRD661-3	Trastornos de la coagulación y plaquetas -Nivel de severidad 3.	7.245,03
GRD661-4	Trastornos de la coagulación y plaquetas -Nivel de severidad 4.	16.609,14
GRD663-1	Otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hemato-poyéticos -Nivel de severidad 1.	2.689,65
GRD663-2	Otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hemato-poyéticos -Nivel de severidad 2.	3.277,45
GRD663-3	Otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hemato-poyéticos -Nivel de severidad 3.	4.812,55
GRD663-4	Otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hemato-poyéticos -Nivel de severidad 4.	7.820,96
GRD720-1	Septicemia e infecciones diseminadas -Nivel de severidad 1.	4.129,20
GRD720-2	Septicemia e infecciones diseminadas -Nivel de severidad 2.	4.999,84
GRD720-3	Septicemia e infecciones diseminadas -Nivel de severidad 3.	6.149,91
GRD720-4	Septicemia e infecciones diseminadas -Nivel de severidad 4.	8.430,83
GRD722-1	Fiebre -Nivel de severidad 1.	2.606,87
GRD722-2	Fiebre -Nivel de severidad 2.	3.381,55
GRD722-3	Fiebre -Nivel de severidad 3.	4.381,26
GRD722-4	Fiebre -Nivel de severidad 4.	8.274,12
GRD812-1	Envenenamiento por agentes medicinales -Nivel de severidad 1.	2.254,57
GRD812-2	Envenenamiento por agentes medicinales -Nivel de severidad 2.	3.360,80
GRD812-3	Envenenamiento por agentes medicinales -Nivel de severidad 3.	4.128,10
GRD812-4	Envenenamiento por agentes medicinales -Nivel de severidad 4.	8.902,17
GRD815-1	Otros diagnósticos de lesión, envenenamiento y efecto tóxico -Nivel de severidad 1.	2.457,40
GRD815-2	Otros diagnósticos de lesión, envenenamiento y efecto tóxico -Nivel de severidad 2.	3.621,71
GRD815-3	Otros diagnósticos de lesión, envenenamiento y efecto tóxico -Nivel de severidad 3.	3.996,06
GRD815-4	Otros diagnósticos de lesión, envenenamiento y efecto tóxico -Nivel de severidad 4.	10.062,24
GRD817-1	Sobredosis -Nivel de severidad 1.	1.673,85
GRD817-2	Sobredosis -Nivel de severidad 2.	2.109,96
GRD817-3	Sobredosis -Nivel de severidad 3.	3.573,85
GRD817-4	Sobredosis -Nivel de severidad 4.	8.766,26

*Valores de GDR publicados en la Ley 20/2017, de 28 de diciembre, de tasas de la Comunitat Valenciana (315), modificada por la Ley 27/2018, de 27 de diciembre (316).