



UNIVERSIDAD DE CUENCA
Facultad de Ciencias Químicas
Carrera de Bioquímica y Farmacia

“Evaluación del estado microbiológico de la central de mezclas del hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca.”

*Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Bioquímica
Farmacéutica*

Autoras:

María Angélica Auquilla Quito

C.I. 0106072424

angieauq@hotmail.com

Diana Karina García Monrroy

C.I. 0105760466

karis_27may@hotmail.com

Directora:

Bqf. Maritza Raphaela Ochoa Castro, Mgt.

C.I. 0301843090

Cuenca-Ecuador

05-marzo-2020



RESUMEN

La nutrición parenteral es una técnica terapéutica ampliamente utilizada para aportar nutrientes en forma efectiva a pacientes incapacitados de recibir sus requerimientos nutricionales por la vía oral. Dentro del hospital "Vicente Corral Moscoso" se elaboran nutriciones parenterales estas se consideran preparaciones magistrales estériles de riesgo medio, por lo que su elaboración debe realizarse en un área que cumpla con las características adecuadas, para reducir los riesgos de contaminación y asegurar la calidad de la preparación. Se considera que todo el personal que elabora dichas preparaciones debe estar capacitado para garantizar la asepsia y calidad del producto final. Objetivo: Evaluar el estado microbiológico de las nutriciones parenterales, ambientes y la técnica usada por el personal. Metodología: El análisis se realizó siguiendo las indicaciones que da la farmacopea de los Estados Unidos en el capítulo 797 para preparados estériles. Para las nutriciones parenterales se sembró de manera directa en caldo de tripticasa soya y se incubó durante 24 horas, posterior a esto se realizó siembra por agotamiento en agar sangre para valorar su esterilidad. En cuanto al análisis de ambiente se utilizó en método de sedimentación en placa de agar tripticasa soya y en el método de valoración de la técnica aséptica se realizó la simulación de la preparación de la nutrición parenteral. Resultados: En el control de las nutriciones parenterales y la técnica aséptica no se obtuvo crecimiento de ningún microorganismo, comprobando la esterilidad de las mismas. En cuanto a las muestras valoradas en ambientes se evidenció contaminación microbiana por *Micrococcus spp.* representando el 11,6% de las muestras valoradas. El crecimiento de dicho microorganismo no supera de 1 unidad formadora de colonia, que se encuentra dentro del límite permitido para áreas estériles.

Palabras claves: Contaminación. Inocuidad. Farmacopea de los Estados Unidos. *Micrococcus spp.* Nutrición parenteral. Unidad formadora de colonia.



ABSTRACT

The parenteral nutrition is a therapeutic technique widely used to provide nutrients effectively to incapacitated patients receiving their nutrition requirements orally. The preparations that are elaborated in the “Vicente Corral Moscoso” hospital are considered sterile master preparations of medium risk, so it should be developed in an area that meets the right characteristics to reduce the contamination risks and ensure the quality of the preparation. It is also considered that all the staff who make such preparations should be trained to ensure the asepsis and quality of the final product. Objective: assess the microbiological status of the parenteral nutrition, environment and the technique used by staff. Methodology: The analysis was carried out following the indications given by the United States Pharmacopeia, in chapter 797 for sterile preparations. For parenteral nutrition the sample was directly sown in a tube of trypticase soy broth and it was incubated for 24 hours, after this time it was sowed again in blood agar to assess the sterility of the preparations. In the analysis of the environment the method of sedimentation in tripticase soy agar plates was used. To assess the aseptic technique, a simulation of the preparation of a parenteral nutrition was performed. Results: In the control of the parenteral nutrition and the aseptic technique, no growth of any microorganism was obtained, checking their sterility. Microbial contamination by *Micrococcus spp.* was evidenced in 11,6% of the samples evaluated in environments. The growth of this microorganism does not exceed 1 colony forming unit, which is within the permitted limit for sterile areas.

Keywords: Contamination. Colony forming unit. *Micrococcus spp.* Safety United States. Pharmacopeia.



ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
CLAUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL	9
CLAUSULAS DE LICENCIA PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	11
DEDICATORIA	13
DEDICATORIA	14
AGRADECIMIENTOS	15
LISTA DE ABREVIATURAS	16
1. INTRODUCCIÓN	17
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	18
Objetivo General.....	18
Objetivos Específicos.....	18
CAPÍTULO 1	19
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1. Concepto y generalidades.....	19
2.2. Complicaciones de la nutrición parenteral.....	20
2.3. Papel del farmacéutico en la elaboración de la nutrición parenteral.....	21
2.4. Preparación Magistral Estéril (PME).....	23
2.5. Área de trabajo.....	26
2.5.1. Estructura física.....	26
2.5.2. Sistemas de flujo laminar del aire.....	28
2.6. Personal.....	28
2.7. Vestuario.....	29
2.8. Formulación de Nutriciones Parenterales.....	29
2.9. Preparación de Nutriciones Parenterales.....	30
2.10. Control de asepsia en el trabajo.....	31
2.11. Control de la nutrición parenteral terminada.....	32



2.12.	Estabilidad de la Nutrición Parenteral	33
2.13.	Microorganismos comunes presentes en ambientes o nutrición parenteral.....	34
2.14.	Medios de cultivo y temperaturas de incubación	36
2.15.	Conservación de nutrición parenteral.....	36
CAPÍTULO 2		38
3. MATERIALES Y MÉTODOS		38
3.1.	Tipo de estudio	38
3.2.	Población de estudio.....	38
3.3.	Área de Estudio	38
3.4.	Aspectos Éticos	38
3.5.	Procedimiento para el ingreso al área de la central de mezclas.	38
3.6.	Muestras	40
3.6.1.	Control de las características organolépticas de las nutriciones parenterales.	40
3.6.2.	Control gravimétrico.....	40
3.6.2.1.	Cálculo de diferencia entre peso y volumen de NP:.....	41
3.6.3.	Nutriciones Parenterales.....	41
3.6.3.1.	Procedimiento	42
3.6.3.2.	Siembra por agotamiento.....	42
3.6.1.	Control microbiológico de ambientes	43
3.6.1.1.	Procedimiento	43
3.6.1.2.	Fundamento de la técnica de sedimentación en placa	44
3.7.	Técnica aséptica.....	45
3.7.1.1.	Fundamento de la técnica aséptica usada por el personal.	46
3.8.	Pruebas e identificación de microorganismo.	46
3.8.1.	Procedimiento de las pruebas para la identificación del microorganismo.	47
3.8.2.	Identificación mediante el equipo BD Phoenix	48
CAPÍTULO 3		49
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN		49
4.1.	Resultados.....	49
4.1.1.	Control físico y microbiológico de las nutriciones parenterales	49
4.1.2.	Control microbiológico de ambientes	50



4.1.3. Control de la técnica aséptica	52
4.2. Discusión	53
CAPÍTULO 4.....	57
5. Conclusiones y Recomendaciones.....	57
Conclusiones.....	57
Recomendaciones.....	58
6. BIBLIOGRAFÍA.....	59
ANEXOS.....	62
Anexo 1. Oficio de aprobación del proyecto en el Hospital Vicente Corral Moscoso.....	62
Anexo 2. Control de calidad de caldo de tripticasa soya y agar tripticasa soya.....	63
Anexo 3. Resultados de laboratorio de identificación del microorganismo.....	66
Anexo 4. Consentimiento informado de los operadores de la central de mezclas.	67
Anexo 5. Resultados de la valoración de la técnica aséptica	70
Anexo 6. Resultado de las nutriciones parenterales	73



LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de Riesgo de Contaminación Microbiana	23
Tabla 2. Clasificación ISO de partículas en el aire ambiental	24
Tabla 3. Clasificaciones internacionales establecidas para el estudio de áreas limpias	31
Tabla 4. Lugares en donde se realizó el muestro de ambientes	44
Tabla 5. Resultados de la valoración de las NP	49
Tabla 6. Resultados del control microbiológico de ambientes	50
Tabla 7. Resultados de la identificación de la colonia.....	51
Tabla 8. Resultado del control de la técnica aséptica	52



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Equipo Interdisciplinario para terapia de Nutrición Parenteral (FELANPE, 2018).	22
Figura 2. Unidad de preparación de nutrición parenteral (Caorsi , Sakurada, Ulloa, Pezzani, & Latorre, 2011).	27
Figura 3. Vestuario estéril: ISO clase 7 (FELANPE, 2018).	29
Figura 4. Circuito de conservación de NP (Villa Jato, 2001).	37
Figura 5. Vestimenta Adecuada en el HVCM.	39
Figura 6. Lavado de manos quirúrgico (OMS, 2005).	39
Figura 7. Lavado de manos quirúrgico en el HVCM.	40
Figura 8. Procedimiento para el control gravimétrico de NP.	40
Figura 9. Siembra por agotamiento (Prats, 2006).	43
Figura 10. Técnica de sedimentación en placa (Pérez & Sánchez, 2010).	45
Figura 11. Flujograma de la valoración de la Técnica Aséptica.	46
Figura 12. Procedimiento para la identificación del microorganismo.	47
Figura 13. Tinción de Gram (Gerard J. Tortora, 2007).	47
Figura 14. Catalasa Positiva.	47
Figura 15. Identificación mediante el equipo Phoenix.	48
Figura 16. Pocillos del panel.	48
Figura 17. Equipo Phoenix.	48
Figura 18. Resultado a los 7 días en temperatura ambiente.	70
Figura 19. Resultado a los 7 días a 35°C.	70
Figura 20. Resultado a los 7 días en temperatura ambiente	71
Figura 21. Resultado a los 7 días a 35°C.	71
Figura 22. A los 7 días en temperatura ambiente.	72
Figura 23. Resultado a los 7 días a 35°C.	72



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Diana Karina García Monrroy en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Evaluación del estado microbiológico de la central de mezclas del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de marzo del 2020

Diana Karina García Monrroy

C.I.: 0105760466




Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

María Angélica Auquilla Quito en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Evaluación del estado microbiológico de la central de mezclas del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de marzo del 2020



María Angélica Auquilla Quito

C.I: 0106072424



Cláusula de Propiedad Intelectual

Diana Karina García Monrroy, autora del trabajo de titulación "Evaluación del estado microbiológico de la central de mezclas del hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 05 de marzo del 2020.

Diana Karina García Monrroy.

C.I.: 0105760466



Cláusula de Propiedad Intelectual

María Angélica Auquilla Quito, autora del trabajo de titulación "Evaluación del estado microbiológico de la central de mezclas del hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 05 de marzo del 2020.



María Angélica Auquilla Quito.

C.I: 0106072424



DEDICATORIA

A Dios, por ser quien me acompaña y guía cada paso de mi vida. A mis padres y hermana, que son mi ejemplo de perseverancia y fortaleza, y siempre me han apoyado y empujado para no rendirme. A mis abuelos, quienes son mi mayor motor para cumplir este gran sueño y quienes más me enseñan del amor incondicional. A mi Oti, que, aunque ya no está, sé que siempre me acompaña y está muy orgulloso. Por último, a mis amigos, quienes hicieron que la universidad sea la mejor etapa de mi vida.

María Angélica.



DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación se lo dedico principalmente a Dios, por concederme el don de la perseverancia para siempre seguir adelante, permitiéndome llegar hasta la culminación de esta etapa de mi vida, a mis padres Leandro y Julia, por su ejemplo de vida y apoyo incondicional brindado durante mi formación, siendo un pilar fundamental en mi vida, a mi amado hijo David por ser mi fuente de inspiración y motivación para superarme cada día, a mis hermanos por su apoyo incondicional, y a cada una de las personas que de alguna forma u otra pusieron un granito de arena para lograr este triunfo.

Karina.



Finalmente agradecemos a nuestros padres, por ser una guía y un apoyo a lo largo de nuestra carrera universitaria.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por ser nuestra guía y fortaleza a lo largo de toda nuestra carrera y permitirnos cumplir una meta más en nuestras vidas.

Gracias infinitas a la Dra. Maritza Ochoa, tutora de nuestro trabajo de titulación, por su paciencia al orientarnos durante el desarrollo del proyecto, y de igual manera a la Dra. Carolina Palacios por la generosidad y ayuda que nos brindó durante todo el proceso,



LISTA DE ABREVIATURAS

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CFL: Cabina de Flujo Laminar

HVCM: Hospital Vicente Corral Moscoso

NP: Nutrición Parenteral

UFC: Unidad Formadora de Colonia

USP: United States Pharmacopeia



1. INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) es una técnica terapéutica ampliamente utilizada para aportar nutrientes en forma efectiva a pacientes incapacitados de recibir sus requerimientos nutricionales por la vía oral (Kehr, Morales , Contreras, Castillo , & Aranda, 2004). Sin embargo y pese a los grandes beneficios que brinda este tipo de nutrición, conlleva a su vez una serie de complicaciones que puede poner en riesgo la vida del paciente, si no se la maneja de forma apropiada (Quinteros, 2013).

Para la preparación magistral de las NP se deben cumplir con estándares o normas tanto nacionales como internacionales, esto implica controles microbiológicos del lugar de preparación, personal y NP ahí fabricadas. Por lo que es de gran importancia un programa efectivo de monitoreo microbiológico de aire y superficie, ya que provee información sobre la calidad ambiental del área de fabricación, también ayuda a identificar rutas potenciales de contaminación y permite la implementación de acciones correctivas para eliminar el riesgo de contaminación (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).

La contaminación puede ser debida a falta de asepsia en el proceso de preparación o contaminación durante su manipulación. La adición de proteínas grandes como albumina potencian el crecimiento de microorganismos, sin embargo, la acidez de las mezclas, la elevada osmolaridad y la refrigeración a 4°C pueden suprimir su crecimiento (Delgado López & Díaz, Fundamentos de nutrición parenteral, 2005). La contaminación a través del aire del ambiente se produce debido a que los microorganismos no se presentan como células aisladas en suspensión en el aire, sino que frecuentemente están asociados en grupos a las partículas de tamaño 10-20 um (Fernandez, y otros, 2008).

Actualmente el hospital “Vicente Corral Moscoso” (HVCM), atiende todos los días un considerable número de pacientes que requieren para su tratamiento NP, por lo que se implementó un área estéril destinada a la elaboración de las mismas, estas se preparan utilizando un sistema semiautomatizado de inyección de componentes con ayuda manual de parte del personal, llevándolos a una bolsa estéril como envase final, por lo que se las considera como preparaciones de riesgo mediano de contaminación microbiológica según la clasificación de la United States Pharmacopeia (USP) en el capítulo 797 de preparaciones estériles.



Debido a que la central de mezclas ya cuenta con las condiciones de presión, calidad de aire que recomienda la USP, es fundamental realizar un monitoreo ambiental, ya que con esto se evaluará la eficiencia del control del aire y la limpieza del área con el fin de obtener información sobre su calidad microbiológica.

Cabe recalcar que en el hospital realizan controles de la calidad microbiológica del ambiente y NP, pero el número de muestras valorado no satisface los rangos que indica la USP para garantizar la inocuidad del proceso y del producto final. En cuanto al personal, el método utilizado valora solo la contaminación de los guantes del operario, más no la técnica aplicada en la elaboración, ya que durante el proceso podría existir un riesgo de contaminación; es por eso que con los resultados obtenidos en esta investigación el hospital tendrá mayor conocimiento sobre el estado microbiológico de la central de mezclas y así podrá tomar acciones preventivas y correctivas que garanticen la calidad de las preparaciones y se mejore el servicio brindado al paciente.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Evaluar el estado microbiológico de la central de mezclas del hospital “Vicente Corral Moscoso”.

Objetivos Específicos

- Realizar un monitoreo microbiológico del ambiente del área de preparación de las nutriciones parenterales.
- Realizar un control de la técnica utilizada por el personal para la elaboración de las nutriciones parenterales.
- Determinar si las nutriciones parenterales elaboradas en el hospital Vicente Corral Moscoso cumplen con la prueba de esterilidad según la USP35-NF30.
- Valorar las características organolépticas de las nutriciones parenterales.
- Identificar a los microorganismos contaminantes en caso que los resultados sean positivos.
- Determinar la sensibilidad de los microorganismos patógenos encontrados.



CAPÍTULO 1

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Concepto y generalidades

El cuerpo humano necesita nutrientes que sean fuentes de energía para realizar las funciones vitales de los órganos, tejidos y para el mantenimiento de la homeostasis metabólica, cuando la cantidad de calorías total disponible es insuficiente para satisfacer las necesidades diarias se puede presentar algún grado de desnutrición (FELANPE, 2018).

El estado nutricional es determinante para el desenlace clínico de los pacientes en estado crítico, debido a que si se encuentran en estado de desnutrición son más susceptibles a sufrir complicaciones. Los casos de desnutrición son muy comunes en el ambiente hospitalario, con el fin de combatir esto se han desarrollado vías alternas para la ingestión de nutrientes, como la enteral o parenteral (Menendez, y otros, 2018).

La indicación de este tipo de terapias es determinada de acuerdo a la situación clínica del paciente y al grado de desnutrición, la evaluación se puede realizar mediante técnicas como la antropometría, bioimpedancia, composición corporal, examen físico, exámenes bioquímicos y medidas de consumo alimentario (Menendez, y otros, 2018).

Dentro de las vías alternas se encuentra la nutrición parenteral, esta técnica permite aportar nutrientes de manera directa al torrente circulatorio a pacientes en los que no es seguro usar la vía gastrointestinal o la vía enteral (Gomis & Valero, 2010).

La nutrición parenteral se puede clasificar teniendo en cuenta la osmolaridad, que determina la vía de administración, el sistema de administración y la forma de preparación, ya sea magistral o estándar (FELANPE, 2018).

Osmolaridad:

- Nutrición Parenteral Central: es la más frecuente de suministrar los nutrientes, generalmente para fórmulas que tienen osmolaridad superior a 800 mOsm/L.
- Nutrición Parenteral Periférica: presenta una osmolaridad inferior a 800 mOsm/L, cuya vía de administración es por vía periférica (FELANPE, 2018).



Sistema de administración:

- Nutrición Parenteral Intermitente o cíclica: se administra en un periodo de tiempo determinado, generalmente durante la noche.
- Nutrición Parenteral Continua: se administra durante 24 horas (FELANPE, 2018).

Modo de preparación:

- Magistral: son mezclas de macro y micronutrientes, de acuerdo a la necesidad clínica de cada paciente, elaboradas utilizando dispositivos manuales o automatizados, mediante los cuales se suministra los nutrientes a un envase final estéril.
- Estándar provistas por la industria farmacéutica: algunos la denominan nutrición parenteral modular o “bolsas prellenadas”, pueden ser fórmulas para adultos o niños desde 2 años de edad (FELANPE, 2018).

2.2. Complicaciones de la nutrición parenteral

Este tipo de preparaciones son de alta complejidad, debido a la gran cantidad de componentes que intervienen en su formulación, esto puede provocar una incompatibilidad entre los componentes, generando que su estabilidad sea limitada y se incremente el riesgo de contaminación, y consecuentemente puede ocasionar graves daños al paciente (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

Una correcta preparación de las NP tiene como objetivo minimizar o eliminar la frecuencia, gravedad y tipo de complicaciones que estén relacionados con su administración, así como garantizar su eficacia. Dentro de las complicaciones más graves se encuentran:

- Embolia pulmonar o distrés respiratorio, se relaciona con la presencia de precipitados de fosfato cálcico.
- Errores en los cálculos de concentración y cantidades de los componentes, originando alteraciones metabólicas o electrolíticas.
- Complicaciones relacionadas con el exceso u omisión de algún componente, puede ser por pérdida de estabilidad durante el periodo de conservación.



- Complicaciones infecciosas, relacionadas con la falta de asepsia durante la preparación (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

Una complicación secundaria a la administración de NP es la infección asociada al catéter, es la más grave para el paciente, ya que la mortalidad puede alcanzar un 40-80% en presencia de sepsis. Los microorganismos más frecuentes son del género *Staphylococcus*, (en especial *S. epidermidis* y *S. aureus*), *Klebsiella* y hongos como *Candida albicans* (Gomis & Valero, 2010).

Dentro de la preparación de NP existen muchos puntos críticos que se deben controlar para prevenir errores y garantizar la correcta formulación de estas mezclas (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) indica los aspectos que se deben controlar:

1. Prescripción de las NP
2. Condiciones de preparación
3. Estabilidad y compatibilidad de los componentes
4. Filtración
5. Identificación de las NP

2.3. Papel del farmacéutico en la elaboración de la nutrición parenteral

La complejidad de las mezclas, sus requisitos de esterilidad y los conocimientos técnicos que el farmacéutico posee, lo avalan como especialista capacitado para la preparación de las nutriciones parenterales. En la figura 1 se puede observar cómo el farmacéutico es considerado como miembro activo participando en la elaboración de guías o protocolos y organización de la nutrición clínica hospitalaria (FELANPE, 2018).

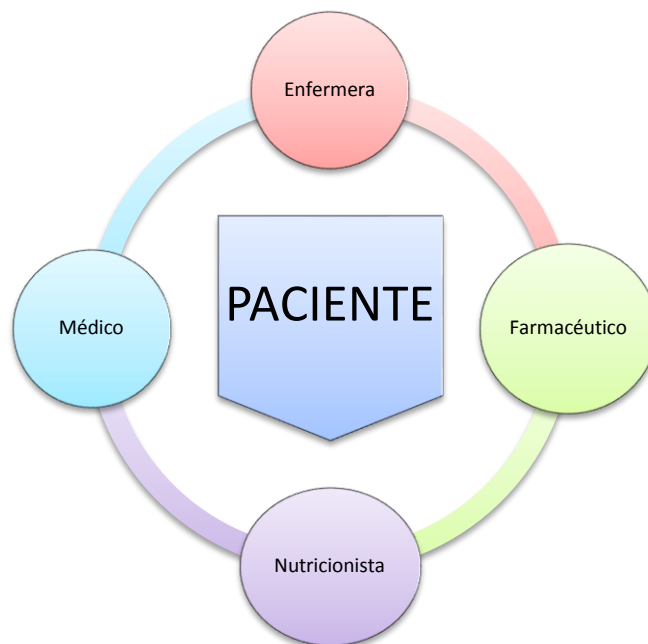


Figura 1. Equipo Interdisciplinario para terapia de Nutrición Parenteral (FELANPE, 2018).

El Farmacéutico forma parte del equipo de salud en la valoración nutricional en las siguientes etapas:

- **Validación de la prescripción**

Interpretar, revisar y validar diariamente las prescripciones médicas de las mezclas de NP (Calvo & Cardona, 2006).

- **Valoración Clínica**

Relacionando la bioquímica del paciente con la prescripción.

Realizar atención farmacéutica a los pacientes que requieran asistencia nutricional intensiva (Calvo & Cardona, 2006).

- **Valoración Química**

Realizar cálculos de compatibilidad y estudios entre macro y micro nutrientes.

Evaluar la formulación de la prescripción médica en cuanto a su adecuación, concentración y compatibilidad físico-química de sus componentes y régimen de administración (Calvo & Cardona, 2006).

María Angélica Auquilla Quito

Diana Karina García Monrroy



2.4. Preparación Magistral Estéril (PME)

La preparación magistral consiste en el preparado o producto medicinal destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico para atender una prescripción médica detallada de los principios activos que incluye; por lo regular se trata de una preparación de despacho inmediato ya que su tiempo de vida útil es muy limitado; su preparación debe obedecer las buenas prácticas de elaboración y control de calidad establecidas al efecto (Guía de buenas prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales, 2016).

Los preparados magistrales se dividen en dos grandes grupos: no estériles y estériles. Los preparados magistrales no estériles incluyen polvos, ungüentos, pomadas, cremas, geles, lociones (para uso tópico), entre otros (Guía de buenas prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales, 2016).

La preparación magistral estéril requiere del mantenimiento de la esterilidad cuando utiliza exclusivamente ingredientes y componentes estériles o la esterilización final cuando se trabaja con ingredientes y componentes no estériles, esto marca la diferencia con la preparación no estéril (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).

Niveles de riesgo de contaminación microbiana en la preparación magistral estéril.

Tabla 1. Niveles de Riesgo de Contaminación Microbiana

Nivel	Característica
Bajo	potencial de contaminación microbiana durante la preparación
Medio	potencial de contaminación microbiana durante la preparación
Alto	potencial que representa la falta de esterilización

(The United States Pharmacopeial Convention, 2019)

Para ubicar una PME en el nivel de riesgo bajo, mediano o alto se debe considerar las probabilidades de que esta sufra:

- Contaminación microbiana (p.ej., microorganismos, esporas y endotoxinas)
- Contaminación química y física (p.ej., sustancias químicas y materias físicas extrañas).

**PME riesgo bajo**

Se consideran como preparaciones de riesgo bajo aquellas que son preparadas en las siguientes condiciones:

- Se maneja asépticamente y en un ambiente con calidad de aire ISO clase 5 o superior, como se puede observar en la tabla 2. Se usan únicamente ingredientes, productos, componentes y dispositivos estériles.
- La preparación magistral incluye manipulaciones de transferencia, medición y mezclado usando no más de tres empaques de productos estériles fabricados comercialmente y no más de dos ingresos en cualquier envase estéril o envase/dispositivo de administración para preparar la PME.
- Las manipulaciones están limitadas a la apertura aséptica de ampollas, penetración de tapones desinfectados de viales con agujas y jeringas estériles, y la transferencia de líquidos estériles en jeringas estériles a dispositivos de administración estéril, envases de otros productos estériles o envases para almacenamiento y dispensación (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).

Tabla 2. Clasificación ISO de partículas en el aire ambiental

GMP EUROPEA		USP 24	ISO 14644-1
Nombre de la clase		Recuento de partículas	
Clase ISO	FS 209E de EEUU	ISO, m ³	FFS, 209E, pie ³
3	Clase 1	35,2	1
4	Clase 10	352	10
5	Clase 100	3520	100
6	Clase 1000	35200	1000
7	Clase 10000	352000	10000
8	Clase 100000	3520000	100000

Por ejemplo, 3520 partículas mayores o iguales a 0,5 um por m³ (ISO Clase 5) equivalen a 100 partículas por pie³ (Clase 100) (1 m³ = 35,2 pies³).

Nota: Adaptado de United States Pharmacopeial Convention, 2012. Farmacopea de los Estados Unidos de América.

(The United States Pharmacopeial Convention, 2019)

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



PME riesgo medio

La PME tienen un riesgo medio de contaminación cuando se prepararán asépticamente y existe una o más de las siguientes condiciones:

- Se combinan múltiples dosis individuales o pequeñas de productos estériles.
- El proceso de preparación magistral incluye manipulaciones asépticas complejas.
- El proceso de preparación tiene una duración larga (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).

PME riesgo alto

Se considera PME de alto riesgo a las que se preparan bajo las siguientes condiciones:

- Se incorporan ingredientes no estériles, se incluyen productos fabricados comercialmente que no están destinados para vías de administración estériles o se emplea un dispositivo no estéril antes de la esterilización terminal.
- Los siguientes elementos se exponen a calidad de aire inferior a ISO Clase 5 durante más de 1 hora:
 - Contenido estéril de productos fabricados comercialmente.
 - PME que carecen de conservantes antimicrobianos eficaces.
 - Superficies estériles de dispositivos y envases para la preparación, transferencia, esterilización y envasado de PME.
- El equipo protector de barrera del personal de preparación magistral es inadecuado.
- Las preparaciones no estériles que contienen agua se almacenan durante más de 6 horas antes de su esterilización (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).

La American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) clasifica la preparación de mezclas de nutrición parenteral en nivel de riesgo medio cuando son preparadas con mezcladoras automáticas, y será de riesgo nivel alto cuando se utilizan productos elaborados a partir de materia prima no estéril. Por lo tanto, las mezclas de nutrición parenteral deben ser preparadas en áreas que cumplan con los requisitos de los niveles de riesgo medio (Menendez, y otros, 2018).



2.5. Área de trabajo

Las áreas para preparar la nutrición parenteral son denominadas salas limpias de ambiente, imprescindible para los procesos de producción, donde el control del aire de flujo unidireccional, no turbulento, permite un ambiente con el mínimo de partículas viables, con lo cual se busca:

- Prevenir la contaminación de los dispositivos médicos estériles, medicamentos estériles y las superficies en operaciones asépticas.
- Limitar las partículas en las áreas contiguas próximas a las operaciones asépticas, minimizando la introducción de microorganismos.
- En las salas se debe controlar: la introducción, la producción o la retención de partículas en su interior; la presión relativa, la humedad, la temperatura, caudal y tasa de renovación del aire, niveles de ruido y luminosidad, así como ausencia de contaminantes químicos.

El diseño de las instalaciones y los equipos deben ser adecuados a las diferentes operaciones de fabricación que exige un adecuado nivel de limpieza en funcionamiento y no deben suponer un riesgo de contaminación microbiana o con partículas de los productos o materiales que se utilizan y afecte la calidad (Fernandez, y otros, 2008).

2.5.1. Estructura física

Es imprescindible contar con un ambiente con número de partículas controlado (sala limpia) para la preparación de la NP. Se debe realizar la monitorización de microorganismos del aire, superficies y parámetros del personal con el fin de no exceder los niveles establecidos. Estas condiciones deben ser cumplidas para prevenir la contaminación de las fórmulas extemporáneas (FELANPE, 2018).

La unidad de preparación de NP debe tener, como mínimo, los siguientes sectores:

1. Área de acceso
2. Sector de limpieza e higienización de los productos farmacéuticos y médicos
3. Área de preparación
4. Vestuarios
5. Áreas de depósito: para insumos y para productos terminados

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy

6. Área de dispensación.

En la figura 2 se pueden observar todas las áreas con las que debe contar una unidad de preparación de NP.



Figura 2. Unidad de preparación de nutrición parenteral (Caorsi , Sakurada, Ulloa, Pezzani, & Latorre, 2011).

Estas salas deben estar revestidas con material lavable, resistente a la acción de detergentes y desinfectantes químicos de superficies, las esquinas redondeadas para facilitar la limpieza y prevenir la acumulación de polvo y partículas. Las instalaciones de agua potable deben ser de material adecuado y resistente para evitar filtraciones y facilitar inspecciones periódicas (Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos., 2012).

El área de preparación debe estar proporcionada de aire acondicionado filtrado a través de filtros HEPA (99,97% de eficiencia), de presión positiva en forma de cascada, con una temperatura alrededor de 20°C y una humedad del 40% y se debe utilizar cabinas de flujo laminar. Se debe restringir el acceso a personal autorizado, además de evitar corrientes y movimientos los cuales interfieren con la homogeneidad del aire filtrado. Se debe contar con una cabina de flujo laminar en la cual únicamente se debe introducir el material



necesario para la elaboración a fin de evitar el incremento del número de partículas y con ello la contaminación (Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos., 2012).

2.5.2. Sistemas de flujo laminar del aire

Los sistemas de flujo laminar se han diseñado cuidadosamente para proteger productos altamente sensibles de la contaminación exterior. El alto grado de limpieza de esta atmósfera de trabajo se obtiene inyectando aire a través de filtros HEPA. El chorro de aire puede ser horizontal o vertical (Sanchez Diaz & Galindo Garcia, 2014).

Este sistema se puede lograr mediante el uso de cabinas de flujo laminar que proporcionan una seguridad de asepsia elevada.

Todos los procedimientos involucrados en la preparación de medicamentos estériles deben llevarse a cabo en este tipo de cabinas (Sanchez Diaz & Galindo Garcia, 2014).

- **Cabinas de flujo laminar horizontal:** son usadas para preparar productos estériles que no causen daño alguno sobre el operador. Descarga el aire previamente filtrado por un filtro HEPA en dirección paralela a la superficie de trabajo y hacia el operador. Provee un área de trabajo clase 100.
- **Cabinas de flujo laminar vertical:** se utilizan en productos que pueden causar daño y por tanto protegen al operador (Sanchez Diaz & Galindo Garcia, 2014).

2.6. Personal

El hombre es una de las principales fuentes de contaminación microbiológica en salas limpias y en ambientes controlados. Estos microorganismos son oriundos tanto de las partes internas como externas del cuerpo humano. Cuando se establece un programa de control de contaminación, es esencial adoptar barreras adecuadas para controlar la constante emisión de poblaciones microbianas por el personal operacional.

A pesar de que el vestuario actúa como barrera protectora, algunos microorganismos traspasan el tejido, y se hace indispensable que existan procedimientos patrones de área limpia para reforzar que la diseminación de microorganismos sea eliminada (Fernandez, y otros, 2008).

2.7. Vestuario

La superficie y características del vestuario deben ser compatibles con la calidad del aire de las áreas; debe estar conformado por dos sectores, a modo de esclusas. En uno de ellos el personal se quitará la ropa utilizada para la circulación dentro de la unidad y en el segundo sector se colocará la vestimenta estéril. Esta última vestimenta para ingresar al área de preparación (ISO clase 7 como se puede observar en la figura 3) deberá ser estéril e incluirá: escafandra, traje de una pieza que cubra por completo la superficie corporal, botas y guantes. Toda la vestimenta debe ser de un tejido adecuado que no libere partículas (FELANPE, 2018).



Figura 3. Vestuario estéril: ISO clase 7 (FELANPE, 2018).

2.8. Formulación de Nutriciones Parenterales

Para la formulación de NP se debe tener en cuenta el tipo de paciente, ya sea adulto o pediátrico, y su situación clínica, para que la preparación pueda cubrir los requerimientos del paciente, garantizando que las cantidades y concentraciones sean las adecuadas (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

Cada NP debe ser validada por el farmacéutico, incluyendo la revisión del aporte calórico, macronutrientes, micronutrientes y la compatibilidad de los componentes en las cantidades prescritas, y en algunos casos de los medicamentos incluidos, para que sea una formulación equilibrada, segura y apropiada para el paciente (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).



Se pueden utilizar preparaciones estandarizadas o individualizadas de acuerdo con el peso y la edad, con la ayuda de un programa informático, para aumentar la seguridad para el paciente y la eficiencia del procedimiento (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

2.9. Preparación de Nutriciones Parenterales

Una vez que la formulación ha sido validada el farmacéutico procede a su preparación, siguiendo directrices que garanticen su compatibilidad, estabilidad, asepsia y esterilidad (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

Previo al ingreso al área de elaboración se debe preparar y seleccionar los componentes y materiales necesarios, como equipos de transferencia, jeringas, agujas, equipos de infusión, bolsa o contenedor final del NP (se recomienda bolsas de plástico de etil-vinil-acetato, por su menor permeabilidad al oxígeno), bolsa exterior fotoprotectora (ayuda a preservar la NP de la luz ultravioleta) (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

Los envases exteriores de los productos deben ser retirados, para reducir la contaminación en el área de trabajo. Todos los componentes y materiales deben ser limpiados con una compresa con alcohol antes de ingresar al área de elaboración (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

La cabina de flujo laminar y las mesas deben limpiarse con agua y un jabón antiséptico apropiado para acero inoxidable y antes de cualquier manipulación se debe desinfectar con alcohol al 70% (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

Para colocar los materiales dentro de la cabina se debe realizar al menos a 15 cm del extremo frontal de la cabina, para no interrumpir la circulación del aire entre los filtros HEPA (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).

La preparación de NP se puede realizar de manera manual o mediante procesos automáticos de llenado; para las dos opciones se debe definir el orden de adición de los componentes, ya que de esta manera se evita incompatibilidades entre ellos y se puede garantizar la seguridad y efectividad de la mezcla (Inaraja, Castro, & Martinez, 2002).



2.10. Control de asepsia en el trabajo

Este control se hace para constatar que la zona de trabajo y el proceso que se sigue son idóneos. Esto implica realizar un control del ambiente de trabajo, de la cabina de flujo y del proceso de llenado (Villa Jato, 2001).

Dentro del ambiente de trabajo se controla el funcionamiento y contaminación de la cabina de flujo laminar, se verifica la velocidad de flujo y el funcionamiento del filtro HEPA, se efectúa un recuento de partículas y si es necesario el recambio de los filtros (Villa Jato, 2001).

La norma para la producción de preparados farmacéuticos estériles contempla el control microbiológico ambiental, tanto del aire como de las superficies en distintos puntos, establece un recuento bacteriano aceptable expresado en unidades formadoras de colonias (ufc), según las áreas de trabajo y en situación de reposo. Para esta norma existen diversas clasificaciones, tal como se indica en la tabla 3.

Tabla 3. Clasificaciones internacionales establecidas para el estudio de áreas limpias

GMP EUROPEA		USP 24		ISO 14644-1
Zona	Limite Aceptado ufc/m ³	209 E (1992) Clase **	Limite aceptado ufc/m ³	ISO Número
A	<1	M 3.5	3	5
B	10	M 3.5	3	5
C	100	M 5.5	20	7
D	200	M 6.5	100	8

USP: United States Pharmacopeia. ISO: International Standard Organization. GMP: Good Manufactured Practice. *ufc: unidad formadora de colonias. **Particulas/ m³

(The United States Pharmacopeial Convention, 2019)

Las BPM clasifican las zonas limpias en grados que establecen parámetros de la calidad microbiológica del aire.



- **Zona A:** Zona específica para operaciones de alto riesgo como, por ejemplo, llenado, bandejas de tapones, ampollas, viales abiertos y realización de conexiones asépticas. Estas condiciones se consiguen normalmente en cabinas de flujo laminar (The United States Pharmacopeial Convention, 2019). Estos sistemas deben proporcionar una velocidad homogénea del aire de $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$ en el punto de trabajo. El límite de microorganismos es $<1 \text{ ufc/m}^3$ de aire según GMP y 3 ufc/m^3 según USP 209 E (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).
- **Zona B:** Entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado aséptico. El límite de microorganismos por m^3 de aire es 10 ufc según GMP y 3 ufc según USP 209 E (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).
- **Zona C y D:** Zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles. Los límites de microorganismos por m^3 de aire para ambas zonas son 100, ufc/m^3 y 200 ufc/m^3 según GMP y 20 y 100 ufc/m^3 según USP 209 E, respectivamente (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).

En cuanto al control microbiológico, el método más utilizado y recomendado por la USP es el método pasivo o de sedimentación en placa; en este método los microorganismos viables presentes en el aire son llevados a la superficie del medio sólido por sedimentación, para esto se debe exponer al ambiente las placas de agar por un período de 4 horas; este método es útil en áreas críticas, en las que el muestreo puede ser intrusivo y representar un riesgo para la operación aséptica (The United States Pharmacopeial Convention, 2019).

2.11. Control de la nutrición parenteral terminada

Se trata de controles mínimos que se realizan de forma rutinaria, debido a que estas son preparaciones extemporáneas de elaboración diaria, por lo general en un pequeño número de unidades, y que van a ser administradas a las pocas horas de su elaboración (Villa Jato, 2001).

- **Controles físicos:** se comprueba que no existan coloraciones, precipitaciones ni turbidez, durante y después de la elaboración de la mezcla. Se realiza un control visual de la estabilidad de la emulsión lipídica y un control de pH y osmolaridad de



la mezcla final. A la vez se comprueba el estado del envase, y si es posible se realiza un recuento de partículas (Villa Jato, 2001).

- **Controles gravimétricos:** se realiza con el fin de controlar que el peso final de la bolsa de nutrición parenteral se encuentre dentro de los márgenes indicados, para los diferentes tipos de pacientes (Marí & Jimenez, 2005).
- **Control físico-químico:** según la ASPEN se recomienda medir la concentración final de glucosa en las bolsas, de manera rutinaria y aleatoria. Se puede usar métodos químicos para una determinación directa o por el análisis refractométrico, para mezclas binarias (Marí & Jimenez, 2005).
- **Controles microbiológicos de esterilidad:** este tipo de mezclas son consideradas como un medio óptimo para el desarrollo de microorganismos, debido a su pH ligeramente ácido y elevada osmolaridad. Si se produce una contaminación accidental de la mezcla de NP puede servir de vehículo para su transmisión al paciente. Es por esto que se recomienda que junto con el control de ambientes, la cabina y la técnica aséptica, se debe realizar un control microbiológico de la NP terminada. Para realizar este test se recomienda la filtración total de un 10% del volumen de la muestra y posterior siembra en un medio sólido o líquido. El muestreo debe ser aleatorio, se toma una de cada diez o veinte unidades preparadas, en hospitales de gran volumen de producción y con menor frecuencia en los de menor volumen de producción (Villa Jato, 2001).

2.12. Estabilidad de la Nutrición Parenteral

Este tipo de formulaciones tienen una composición compleja y por esto presentan un gran número de problemas de estabilidad, durante su preparación, conservación o administración. Estas interacciones se pueden dar entre los componentes de la mezcla, el envase, el oxígeno, la temperatura y la luz. Se debe conocer todas las posibles interacciones para saber cómo evitarlas y conseguir un producto final seguro y efectivo. La administración de calcio y fósforo en el mismo envase puede dar problemas de solubilidad si se mezclan en determinadas proporciones o se añaden en un determinado orden, si se incrementa el pH de la solución el riesgo de precipitación es mayor. El aumento de temperatura ayuda a la disociación del calcio. Para evitar esta precipitación se proponen algunas soluciones:

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



- Administrar el calcio en una formulación distinta a la de NP
- Infundir a días alternos en la mezcla nutricional el calcio y el fósforo
- Utilizar sales orgánicas de calcio o de fosfato (Villa Jato, 2001).

2.13. Microorganismos comunes presentes en ambientes o nutrición parenteral

La NP puede constituir un medio de crecimiento de microorganismos. Es por ello que se debe realizar controles de esterilidad ya que el uso de infusiones contaminadas puede producir septicemia. La contaminación puede ser debida a falta de asepsia en el proceso de preparación o contaminación durante su manipulación considerando como punto crítico la carga manual de micronutrientes. (Romero Jiménez, Pernía López, Sánchez Fresneda, & Sanjurjo Sáez, 2013).

Hay varios factores que contribuyen para contaminar un preparado magistral estéril depende de gran medida de la higiene del personal, de sus manos, del uso de vestuario apropiado, de la técnica aséptica que realice el personal, de los materiales a utilizar y de las presencia de contaminación superficial, estos puede ser fuente de contaminación por contacto directo, ya que las fuente más probable de introducción de microorganismos en las preparaciones magistrales estériles son el ambiente, los insumos, materiales y el personal. (Sanchez Diaz & Galindo Garcia, 2014).

Los microorganismos más frecuentes son: bacterias Gram positivas (95,9%), por sobre los Gram negativos (4,1%). Tres de los géneros bacterianos más prevalentes, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Micrococcus spp* y *Corynebacterium spp* (80,6%), son de origen humano pues forman parte de la microbiota de la piel. Sólo 11,8%, representado por especies de *Bacillus spp*, fue considerado como microbiota ambiental (Caorsi , Sakurada, Ulloa, Pezzani, & Latorre, 2011).

Los *micrococos* son cocos aerobios Gram positivos, de forma esférica, de 0,5-3,5 μ de diámetro, se pueden presentar en grupos irregulares, racimos, pares y tétradas, no son móviles. Pertenecen a la familia Micrococcaceae, existen 5 especies, *M. luteus*, *M. roseus*, *M. mucilaginosus*, *M. varians* y *M. antarcticus* (Brooks, Carrol, Butel, Morse, & Mietzner, 2014) (Martin, Béjar, Gutierrez, Llagostera, & Quesada, 2018).

Por lo general no son patógenos, se consideran organismos comensales o saprófitos, que habitan o contaminan la piel y mucosas; son inofensivos, pero en pacientes



inmunocomprometidos pueden ser patógenos oportunistas, ocasionando prurito o lesiones palpulosas. Se encuentran en todo el mundo, en la piel de los seres humanos, en agua marina, agua dulce, en el aire y suelo. El riesgo individual y poblacional es escaso o nulo (Gerard J. Tortora, 2007).

Los *micrococos spp.* Son relativamente sensibles a la mayoría de antibióticos, como vancomicina, penicilina, clindamicina, gentamicina; también son susceptibles a los compuestos fenólicos, hipocloritos, alcoholes (etanol 70%) y formaldehído (Martin, Béjar, Gutierrez, Llagostera, & Quesada, 2018).

Según la FELANPE en el objetivo de un control microbiológico es asegurar la ausencia de microorganismos como: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger* y *Candida albicans*, *Enterobacter cloacae* y *Bacillus cereus*. Los microorganismos altamente patógenos (p.ej. bacilos Gram negativos, estafilococos coagulasa positivo, hongos filamentosos y levaduras) pueden ser potencialmente letales para los pacientes que reciben NP y deben ser eliminados de inmediato, independientemente del recuento de UFC (FELANPE, 2018).

Varios estudios *in vitro* probaron el crecimiento de microorganismos en compuestos individuales de PN en donde prueba de 12 patógenos diferentes (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Flavobacterium spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, y *Candida albicans* (Zingg, Tomaske, & Martin, 2012).

En representativo de 17,6% de glucosa, 5% de aminoácidos y 4% de lípidos (pH 5,6, osmolalidad 1778) en comparación con una solución de control de 5% de dextrosa en agua a 4 ° C, 25 ° C y 35 ° C solo crecieron *C. albicans* y *S. saprophyticus* en ANT (Agar Nutritivo de Tripticasa) a 25 ° C y 35 ° C y solo después de 24 a 48 h. Los autores concluyeron que ANT era un medio de crecimiento pobre para la mayoría de los patógenos nosocomiales. (Zingg, Tomaske, & Martin, 2012).

Mientras que la emulsión de lípidos y el caldo crecieron todos los organismos probados (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *C. albicans*) en otro estudio, solo se encontró que *C. albicans* prolifera en NP. *Candida albicans* demostró un



crecimiento significativo independientemente del contenido de grasa (0% o 5%) en mezclas que contienen concentraciones variables de dextrosa en un estudio *in vitro*.

Los microorganismos Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli* y *P. aeruginosa* pudieron proliferar en NP con glucosa, aminoácidos y emulsión lipídica, pero el crecimiento se vio afectado en NP convencional sin lípidos. *S. epidermidis* no pudo proliferar en ninguna mezcla probada; sin embargo, *C. albicans* creció bien en todas las mezclas (Zingg , Tomaske, & Martin, 2012).

2.14. Medios de cultivo y temperaturas de incubación

Los medios para el ensayo se pueden preparar según se indica a continuación o se pueden usar medios equivalentes disponibles comercialmente siempre y cuando cumplan con los requisitos del Ensayo de Promoción del Crecimiento de Organismos Aerobios, Anaerobios y Hongos.

Se ha encontrado que los medios de cultivo siguientes son adecuados para el ensayo de esterilidad. El Medio Líquido de Tioglicolato sirve principalmente para el cultivo de bacterias anaerobias. Sin embargo, también detecta bacterias aerobias.

El Medio de Digerido de Caseína y Soja es adecuado para el cultivo tanto de hongos como de bacterias aerobias (FELANPE, 2018).

2.15. Conservación de nutrición parenteral

Este tipo de preparaciones se deben conservar en refrigeración, de 4-8 °C, protegidas de la luz. De acuerdo a diversos estudios se establece que la estabilidad de las mezclas bajo estas condiciones es de aproximadamente 7 días, sin embargo, esto depende de la composición de la mezcla, condiciones de elaboración, y de la presencia o ausencia de electrolitos, ya que estos incrementan la posibilidad de agregación de la emulsión lipídica. Se recomienda que su administración sea lo antes posible, y que no se la mantenga más de 24 horas a temperatura ambiente (Villa Jato, 2001).

En la figura 4 se observa el circuito de conservación de las NP preparadas dentro del servicio de farmacia.



Figura 4. Circuito de conservación de NP (Villa Jato, 2001).



CAPÍTULO 2

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Es un estudio de tipo experimental y descriptivo.

3.2. Población de estudio

La población del estudio comprende la Central de Mezclas del HVCM, que es el área donde se preparan la nutrición parenteral; personal encargado de las preparaciones y las nutriciones como producto final.

3.3. Área de Estudio

El estudio se llevó a cabo en la provincia del Azuay, cantón Cuenca dentro del el hospital “Vicente Corral Moscoso”, las muestras fueron tomadas en el área de la central de mezclas, tanto la incubación como la identificación de los microorganismos se realizó en el Laboratorio de Microbiología que pertenece al HVCM. Se solicitó el permiso respectivo a la casa de salud para la realización del proyecto, el cual fue declarado como factible, como se observa en anexo1.

3.4. Aspectos Éticos

No se requirió permiso del comité de bioética, puesto que no se trabajó con muestras biológicas.

3.5. Procedimiento para el ingreso al área de la central de mezclas.

Para el ingreso al área de la central mezclas se cumplió con el debido protocolo, el cual consiste:

- 3.5.1. Uso de cofia, zapatones, mascarilla, para el ingreso al área gris, que es en donde se preparan los insumos y materiales necesarios para la elaboración de NP
- 3.5.2. Todos los insumos y materiales se desinfectaron con compresas estériles y alcohol 70%
- 3.5.3. Después de preparar los insumos se realizaba el cambio de vestimenta, utilizando la ropa adecuada, como indica la figura 5.
- 3.5.4. Una vez con la vestimenta, se procedió a realizar el lavado quirúrgico de manos, como indica la figura 7.

3.5.5. Una vez en el área banca se coloca la bata y guantes estériles para iniciar la preparación de NP.



Figura 5. Vestimenta Adecuada en el HVCM.



Figura 6. Lavado de manos quirúrgico (OMS, 2005).



Figura 7. Lavado de manos quirúrgico en el HVCM.

3.6. Muestras

3.6.1. Control de las características organolépticas de las nutriciones parenterales.

Al finalizar las preparaciones de todas las muestras NP se valoró las características organolépticas de cada una, teniendo en cuenta el aspecto (debe ser transparente sin precipitaciones), color (marrón claro libre de partículas) y olor (característico).

3.6.2. Control gravimétrico.

El control gravimétrico se realizó de acuerdo a las siguientes directrices:

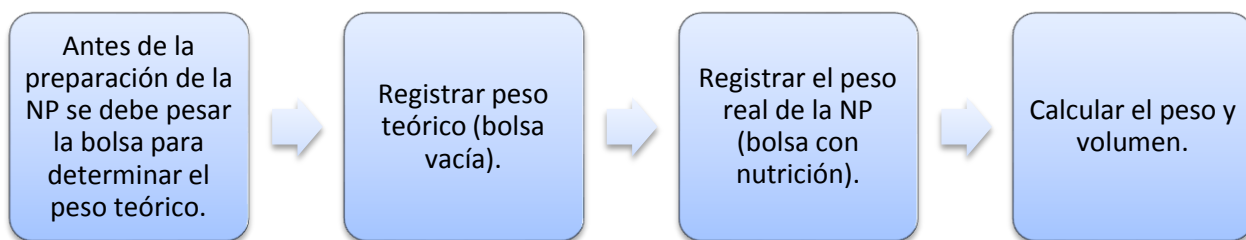


Figura 8. Procedimiento para el control gravimétrico de NP.



3.6.2.1. Cálculo de diferencia entre peso y volumen de NP:

A: Peso bolsa vacía

B: Peso bolsa + NP

C: Peso NP

V: Volumen de NP

$$B - A = C$$

$$C - V = D$$

$$D \times 100\% = E$$

$$E/V = \% \text{ ERROR}$$

El porcentaje de error no debe ser mayor al 10% para NP de adultos, y no más de 5% para NP pediátricas.

3.6.3. Nutriciones Parenterales

El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo al promedio de nutriciones preparadas mensualmente, de los últimos 3 meses, en donde se obtuvo 200 preparaciones mensuales. Con este dato se aplicó la siguiente fórmula estadística:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 Npq}{e^2(N - 1) + Z_{\alpha}^2 pq}$$

Donde:

N: tamaño de la población.

Z α : es una constante y depende del nivel de confianza que se le asigne. Para un nivel de confianza del 95% adquiere el valor de 1,96.

e: error muestral deseado, suele utilizarse un valor que varía entre el 1% (0,01) y 9% (0,09).

p: probabilidad de éxito.

q: probabilidad de fracaso (1-p).

n: tamaño de la muestra.

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



$$n = \frac{(1.96)^2 \times 200 \times 0.5 \times 0.5}{(0.07)^2 \times 199 + (1.96)^2 \times 0.5 \times 0.5}$$

$$n = 99 \text{ muestras}$$

3.6.3.1. Procedimiento

La toma de muestras se realizó en tubos con caldo de tripticasa soya. Los tubos fueron adquiridos con proveedores certificados y cuentan con sus respectivos controles de calidad y esterilidad como se observa en el anexo 2.

Todas las muestras se tomaron por duplicado, con jeringas descartables para cada una, en el capítulo 797 de la USP, señala que se debe sembrar el 20% del contenido del tubo, como los tubos contenían 5ml de caldo, entonces el volumen de siembra fue de 1ml de NP en cada tubo. La toma de muestra fue realizada por el personal encargado de la preparación, ya que no se podía intervenir en la cabina de flujo laminar para evitar contaminación.

Una vez tomadas las muestras los tubos eran sellados con papel film, para evitar contaminación, todas las muestras se transportaban en un cooler, previamente desinfectado con alcohol 70%, al laboratorio de microbiología del HVCM para su incubación.

Los tubos se incubaron a 30-35°C por 24 horas y posterior a eso se realizó la siembra de cada muestra en la cabina de flujo laminar, mediante el método de agotamiento el cual con un asa estéril se tomó la muestra y se procedió a realizar estrías sobre la superficie de un medio sólido, haciendo estrías en zigzag con el asa como lo indica la figura 9, y se incubó en las mismas condiciones durante 48 horas más, al finalizar el tiempo de incubación se realizó la revisión de las cajas y se registraron los resultados. Las cajas petri con agar sangre fueron suministradas por el laboratorio del HVCM, y estas también cuentan con controles de calidad internos.

3.6.3.2. Siembra por agotamiento

Es un método simple y rápido de agotamiento progresivo y continuo del inoculo sobre el medio sólido, generalmente contenido en una placa de Petri. El objetivo es obtener a partir de un elevado número de bacterias, un número reducido de ellas distribuidas

María Angélica Auquilla Quito

Diana Karina García Monrroy

individualmente a lo largo de la superficie de la placa. Al incubar esta, cada una de las bacterias originara una colonia. Las colonias individuales se indican en la figura 9 (Sanz, 2011).

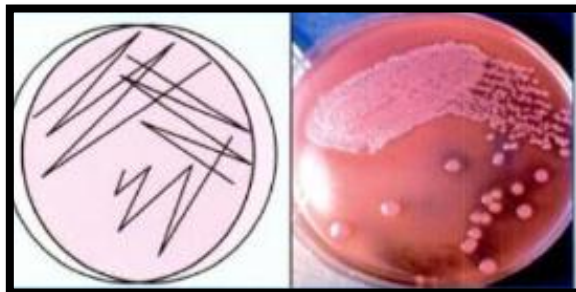


Figura 9. Siembra por agotamiento (Prats, 2006).

3.6.1. Control microbiológico de ambientes

Para valorar este parámetro se siguieron las directrices que indica la USP en el capítulo 797, en donde indica que para el control microbiológico de ambientes estériles se debe trabajar con agar de tripticasa soya (TSA) y que las muestras se deben tomar durante 15 días consecutivos.

Los medios de cultivo fueron adquiridos con proveedores certificados, y cuentan con los respectivos controles de esterilidad y calidad, para garantizar la veracidad de los resultados, las cajas petri fueron trasladadas al HVCM en un cooler y almacenadas a 4°C en la refrigeradora del área gris de la central de mezclas. El cooler fue lavado y desinfectado con alcohol 70% antes de su ingreso a esta área.

3.6.1.1. Procedimiento

El muestreo se realizó por el método de sedimentación, las cajas se dejaron expuestas durante todo el tiempo de preparación de las NP, en los puntos que se indica en la tabla 4. Antes del ingreso de las placas, estas eran desinfectadas con alcohol 70% y compresas estériles.



Tabla 4. Lugares en donde se realizó el muestro de ambientes.

Lugar	Descripción	Codificación
Área de acondicionamiento 1	Lugar en donde se pesa la bolsa antes de la preparación de la NP y en donde se colocan los insumos	ACO 1
Área de acondicionamiento 2	Lugar en donde se empaca la NP preparada, y se acondiciona los equipos de infusión.	ACO 2
Cabina de Flujo Laminar izquierda	Lugar más externo de la cabina, en donde se agregan los macronutrientes	CFL IZQ
Cabina de Flujo Laminar derecha	Lugar interno de la cabina, en donde se añaden los micronutrientes	CFL DER

(Elaborado por: María Angélica Auquilla; Karina García)

Al finalizar la preparación se procedía a retirar las placas y se las sellaba con papel film para ser trasladadas en un cooler, previamente desinfectado, al Laboratorio de Microbiología del HVCM para su incubación.

Las placas se incubaron a 30-35°C por 72 horas, para así garantizar que el tiempo es el adecuado para el crecimiento bacteriano. Después de este tiempo se registraron los resultados.

3.6.1.2. Fundamento de la técnica de sedimentación en placa

En este método los microorganismos viables presentes en el aire, son llevados a la superficie del medio sólido por las corrientes de aire presentes en el área, nos permite obtener información sobre los microorganismos capaces de sedimentar en el aire. La figura 10 muestra el procedimiento para el método de placa (Pérez & Sánchez, 2010).

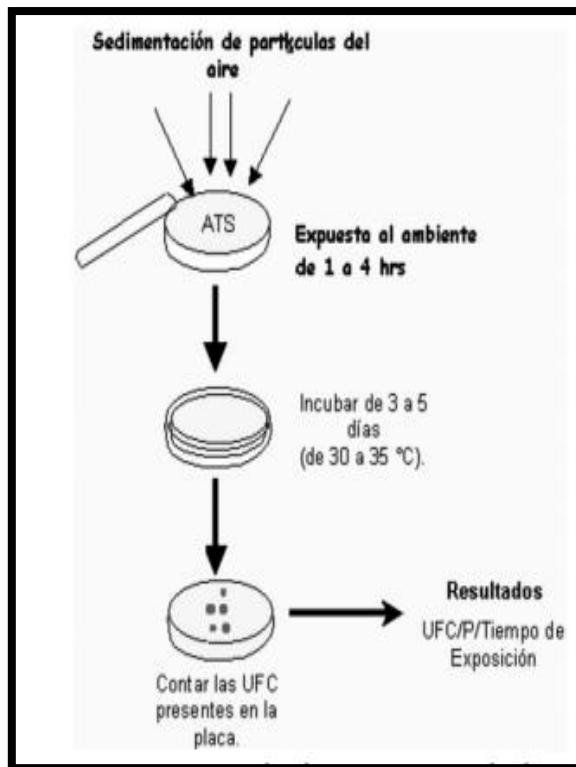


Figura 10. Técnica de sedimentación en placa (Pérez & Sánchez, 2010).

3.7. Técnica aséptica

Este parámetro se valoró de acuerdo a lo que indica el capítulo 797 de la USP de preparaciones estériles, en donde indica que se debe recrear la elaboración de una nutrición parenteral en las mismas condiciones por el personal encargado, en la cual consistió en trabajar en la cabina de flujo laminar horizontal siguiendo los siguientes pasos:

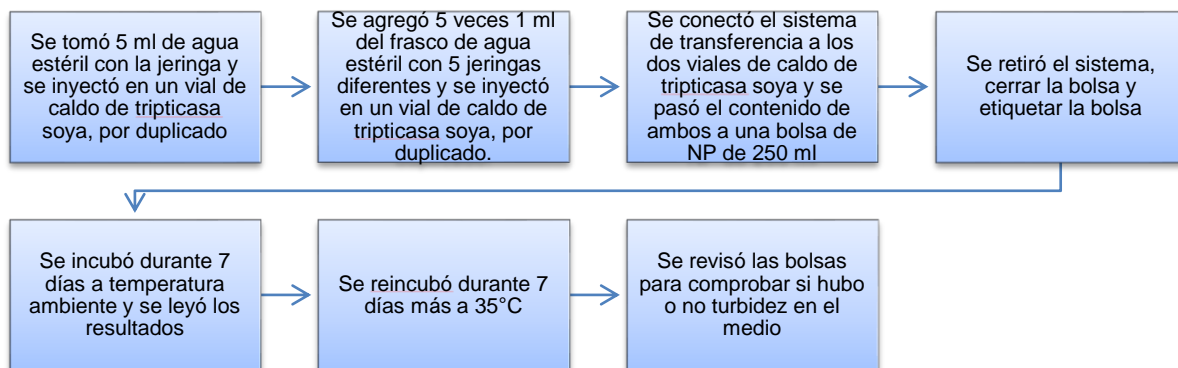


Figura 11. Flujograma de la valoración de la Técnica Aséptica.

A cada uno de los operadores se le solicitó firmar el consentimiento informado sobre el procedimiento que se va a realizar, dichos documentos se encuentran en el anexo 4.

3.7.1.1. Fundamento de la técnica aséptica usada por el personal.

La USP considera que, si se controla todo el proceso de elaboración incluyendo la desinfección rutinaria, control de la calidad del aire, vestimenta del personal elaborador, verificación de los envases y cantidades usadas, ausencia de partículas, etiquetado y una prueba con medios de cultivo para garantizar la técnica aséptica al personal que elabora y no se superan los tiempos de almacenamiento establecidos, no se requiere un test de esterilidad de las preparaciones estériles elaboradas.

Se recomienda evaluar la competencia del personal que elabora verificando la técnica mediante la elaboración de una mezcla con medios de cultivo microbiológico líquidos. La validación del proceso de elaboración estéril mediante una simulación del proceso proporciona una forma de asegurar que el producto elaborado cumple unas normas de calidad y que la técnica aséptica utilizada por el personal que elabora es adecuada (Romero Jiménez, Pernía López, Sánchez Fresneda, & Sanjurjo Sáez, 2013)

3.8. Pruebas e identificación de microorganismo.

Se analizaron las muestras que presentaban colonias y se observaron sus características macroscópicas y microscópicas mediante una tinción de Gram, al igual se realizó pruebas

de catalasa y finalmente se realizó la identificación del microorganismo mediante la utilización del equipo Phoenix.

3.8.1. Procedimiento de las pruebas para la identificación del microorganismo.

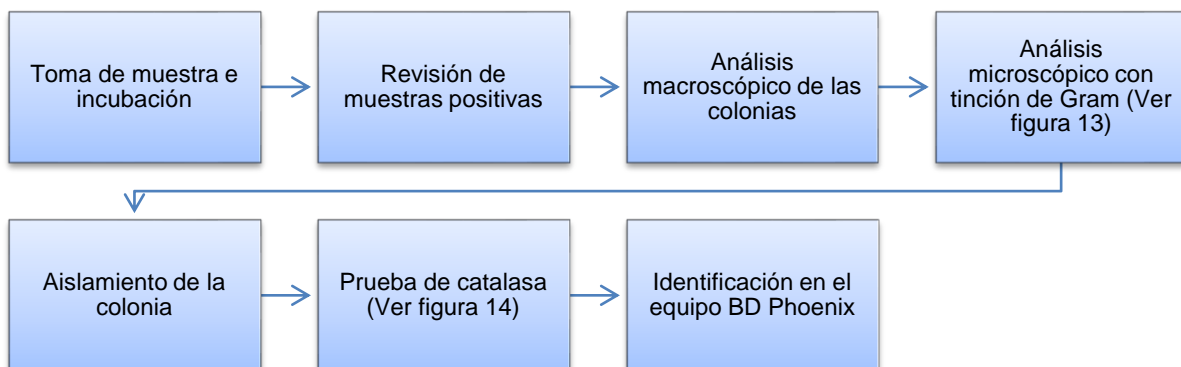


Figura 12. Procedimiento para la identificación del microorganismo.

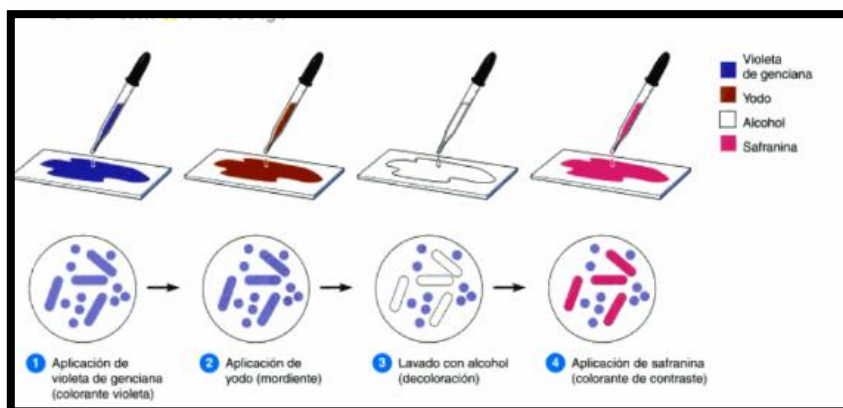


Figura 13. Tinción de Gram (Gerard J. Tortora, 2007).



Figura 14. Catalasa Positiva.

3.8.2. Identificación mediante el equipo BD Phoenix

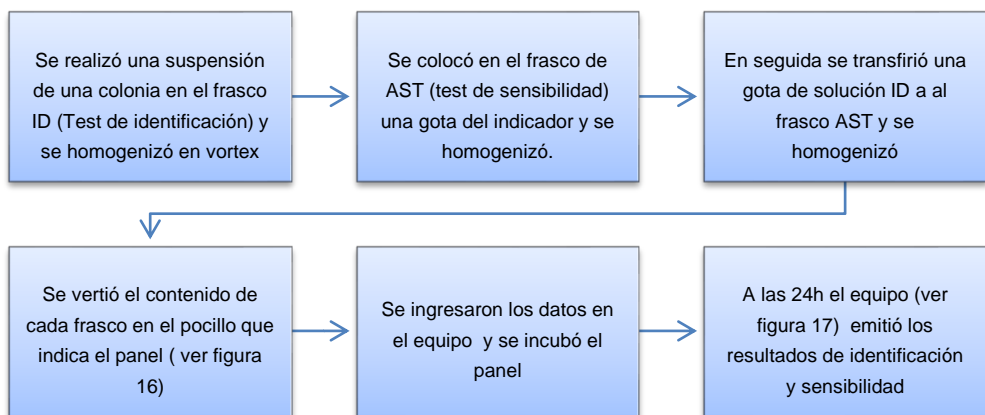


Figura 15. Identificación mediante el equipo Phoenix



Figura 16. Pocillos del panel.



Figura 17. Equipo Phoenix.



CAPÍTULO 3

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

4.1.1. Control físico y microbiológico de las nutriciones parenterales

Las muestras se tomaron durante 17 días, en el mes de diciembre del 2019. Se recolectaron 99 muestras por duplicado, en tubos con caldo de tripticasa soya. Los resultados se muestran en el anexo 6.

En la tabla 5 se puede observar que, en cuanto al porcentaje de peso gravimétrico, todas las NP preparadas permanecen dentro de los límites permitidos, obteniendo una media de 1,91% para preparaciones pediátricas, este porcentaje disminuyó debido a que una de las muestras analizadas presentó un 0% de peso gravimétrico; la media de las preparaciones de adultos fue de 7,03%.

En cuanto a las características organolépticas, el color de las NP depende de la presencia o ausencia de complejo B; el aspecto “lechoso” viene dado por la solución lipídica que se agrega a la NP, todos estos parámetros nos indican que las NP cumplen con las características físicas establecidas. Los resultados microbiológicos obtenidos confirman que las preparaciones son estériles y seguras para la administración al paciente.

Tabla 5. Resultados de la valoración de peso de las NP

NP	Nº muestras	Media	Límite de aceptación	C. físicas	C. microbiológico
Adultos	57	7,03%	10%	Cumple	Negativo
Pediátricos	42	1,91%	5%	Cumple	Negativo

NP: Nutriciones Parenterales. **Nº muestras:** Número de muestras. **C. físicas:** características físicas. **C. microbiológico:** Control microbiológico

(Elaborado por: María Angélica Auquilla; Karina García)



4.1.2. Control microbiológico de ambientes

La calidad microbiológica de ambientes fue evaluada de acuerdo a los límites que establece la USP(209E), según lo que indica la tabla 3.

Se tomó como referencia los valores de las zonas A y B, ya que, en las normativas internacionales de la USP, ISO y GMP se indica que la preparación de las nutriciones parenterales debe ser realizada en estas condiciones.

Las muestras se tomaron por el método de sedimentación en placa durante 15 días, en cuatro puntos diferentes. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6. Resultados del control microbiológico de ambientes

Áreas Muestreadas	Nº muestras	Control microbiológico			
		Positivo	UFC/ placa	Negativo	Limite Aceptado UFC
ACO 1	15	7	1	8	< 3
ACO2	15	0	0	0	< 3
CFL DER	15	0	0	0	< 1
CDL IZQ	15	0	0	0	< 1

Nº muestras: número de muestras. **UFC:** unidad formadora de colonia. **ACO 1:** área de acondicionamiento 1. **ACO2:** área de acondicionamiento 2. **CFL DER:** cabina de flujo laminar derecho. **CFL IZQ:** cabina de flujo laminar izquierdo.

(Elaborado por: María Angélica Auquilla; Karina García)

Como se obtuvo crecimiento de 1 UFC/placa en las primeras 7 muestras de una de las áreas evaluadas (área de acondicionamiento 1) se realizó el aislamiento correspondiente de la colonia en agar sangre y la identificación de la misma; los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 7. Resultados de la identificación de la colonia.

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS	En agar tripticasa soya: Colonia blanca, mucosa, borde definido	
	En agar sangre: colonia amarilla, mucosa, borde definido	
CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS	Cocos Gram positivos en racimo	
PRUEBA DE CATALASA	Positivo	
MICROORGANISMO IDENTIFICADO	<i>Micrococos spp</i>	

(Elaborado por: María Angélica Auquilla; Karina García)



La identificación del microorganismo se realizó mediante los paneles combinados de identificación y sensibilidad del sistema automatizado Phoenix; los resultados validados por el personal del hospital “Vicente Corral Moscoso” se encuentran en anexo 3.

Al comparar los resultados obtenidos con los valores de referencia que indica la tabla 3 se observa que todos los puntos cumplen con lo establecido en la USP, incluyendo todas las muestras que resultaron positivas, ya que no sobrepasan de 1 UFC en cada placa.

4.1.3. Control de la técnica aséptica

Para valorar este parámetro se adaptó la técnica que recomienda la USP en el capítulo 797 para mezclas de riesgo medio. Se pidió a cada uno de los operadores que simulen el proceso de elaboración de NP utilizando como medio de cultivo el caldo de tripticasa soya y ampollas de agua estéril.

Todas estas preparaciones se incubaron durante 7 días a temperatura ambiente y se observó los resultados, posterior a eso se incubaron durante 7 días más a 30-35°C. Transcurrido este tiempo se realizó la valoración de manera visual, usando como patrón un control positivo del caldo de tripticasa soya, ya que si se presentaba turbidez el resultado era positivo, y si se mantenía transparente el resultado era negativo.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 8. Resultado del control de la técnica aséptica

FECHA	ID	RESULTADO			
		7 DIAS T. AMBIENTE		7 DIAS A 30-35°C	
		FECHA FIN	RESULTADO	FECHA FIN	RESULTADO
6/12/2019	EC1	13/12/2019	NEGATIVO	20/12/2019	NEGATIVO
6/12/2019	EC2	13/12/2019	NEGATIVO	20/12/2019	NEGATIVO
12/12/2019	RL1	19/12/2019	NEGATIVO	26/12/2019	NEGATIVO
12/12/2019	RL2	19/12/2019	NEGATIVO	26/12/2019	NEGATIVO
16/12/2019	CP1	23/12/2019	NEGATIVO	30/12/2020	NEGATIVO
16/12/2019	CP2	23/12/2019	NEGATIVO	30/12/2020	NEGATIVO

(Elaborado por: María Angélica Auquilla; Karina García)



Las muestras se tomaron durante diferentes días a cada uno de los operadores y en horas de la mañana, para no interrumpir el trabajo diario.

Transcurrido el tiempo de incubación indicado de cada una de las muestras se observó que los resultados fueron negativos, ya que todas las preparaciones se mantuvieron transparentes, como se observa en las fotografías en el anexo 5.

4.2. Discusión

La NP es un preparado farmacéutico altamente propenso a la inestabilidad, debido a su compleja formulación, la emulsión lipídica es considerado el componente más crítico, ya que es el que más rápido se descompone. La calidad de las NP no solo implica el control del producto terminado, sino se requiere conocimiento sobre la estabilidad de todos los aditivos.

En la USP y otros organismos internacionales se establece que cada hospital que prepara NP debe realizar los controles necesarios de manera periódica y regirse a técnicas validadas para garantizar la inocuidad de estas preparaciones.

En esta investigación se evaluó el estado microbiológico de la central de mezclas del hospital “Vicente Corral Moscoso”, realizando los distintos ensayos que indica el capítulo 797 de la USP para valorar la esterilidad en ambientes, NP, y la técnica usada por el personal.

En un estudio realizado en Portugal en el año 2014 indica que en varios hospitales de la región no se realiza ningún tipo de control, ya sea físico, gravimétrico o microbiológico sobre las NP, también hace referencia a que la frecuencia y número de unidades sobre las que se realizaba control microbiológico es muy variable entre hospitales (Neves, Pereira da Silva, & Fernandez, 2014). En el HVCM el análisis microbiológico de las NP no satisface en número y frecuencia a lo recomendado por la USP, sin embargo, el control físico y gravimétrico es realizado diariamente a cada una de las NP ahí elaboradas.

Según el consenso español del año 2008 sobre la preparación de NP indica que el control físico-químico debe incluir la inspección del aspecto macroscópico de la mezcla, como presencia de partículas, cambio de color, separación de fases y la integridad de la bolsa. La Agencia Europea de Medicamentos recomienda que el porcentaje gravimétrico debe



ser menor al 5% en preparaciones pediátricas y menor al 10% para adultos (Gomis & Valero, 2010). La USP recomienda que cada unidad preparada debe ser examinada visualmente para observar partículas u otra materia extraña, en un lugar con buena iluminación y sobre un fondo blanco o negro, también indica que esta valoración sea realizada por un operador diferente al que las prepara (The United States Pharmacopeial Convention, 2019). Las NP pediátricas valoradas en este estudio presentaron una media de porcentaje gravimétrico de 1,91%, y las NP de adultos una media de 7,03%; todas las bolsas valoradas presentaron un aspecto lechoso, libre de partículas y de coloración amarilla, que se deben a la emulsión lipídica y al complejo B añadido. Todos estos aspectos demuestran que el proceso de llenado de las bolsas se está realizando de la mejor manera, cumpliendo con todas las especificaciones anteriormente mencionadas. Cabe recalcar que la evaluación visual es la prueba más fácil, rápida y menos costosa, pero puede proporcionar información importante acerca de la preparación.

La literatura indica que para el control de esterilidad de NP que contengan lípidos se debe realizar por el método de filtración de membrana o de siembra directa en un medio líquido de enriquecimiento, incubar por 24 horas y sembrar en un medio nutritivo, el más utilizado es el agar sangre, ya que es un medio no selectivo, permitiendo el crecimiento de distintos tipos de microorganismos (Delgado López & Díaz, Fundamento de nutrición parenteral, 2005) (Montejo, y otros, 2000).

Debido a que la mayoría de las NP preparadas contenían la emulsión lipídica que impedía valorar visualmente la turbidez del medio, se realizó la técnica de siembra directa en agar sangre. Al finalizar el tiempo de incubación se observó que todas las muestras y sus duplicados resultaron negativos, indicando así un alto nivel de calidad de las NP, cabe recalcar que la tasa de contaminación microbiana es de 2.2 unidades contaminadas por cada millón de unidades producidas asépticamente por personal calificado en un entorno adecuado (Sautou, y otros, 2013).

Ya que la NP no puede ser sometida a un proceso de esterilización final, el manejo aséptico de la técnica usada es la única forma de garantizar la calidad del producto terminado.

El estudio realizado por Romero y colaboradores indica que la técnica aséptica usada por el personal debe ser validada y valorada mensualmente, adaptándose a las



recomendaciones dadas por la USP 797, el método utilizado permite conocer la calidad del manejo aséptico por parte del personal encargado de la elaboración de las NP, y así asegurar que su preparación fue realizada bajo condiciones de esterilidad, en caso de obtener preparaciones contaminadas se debe repetir la validación de la técnica y capacitar al personal (Romero Jiménez, Pernía López, Sánchez Fresneda, & Sanjurjo Sáez, 2013). En la valoración realizada al personal del HVCM se comprobó que el personal se encuentra altamente calificado para la elaboración de NP, ya que no se evidenció crecimiento microbiano.

El ambiente en el que se elaboran las NP debe ser libre de contaminación por microorganismos presentes en el aire, para esto se debe contar con controles microbiológicos en las áreas de preparación. Existen varios métodos para evaluar la calidad del aire, para este estudio se eligió el método de sedimentación en placa, ya que es más preciso, permitiendo además el recuento bacteriano e identificación de las colonias obtenidas.

Los resultados obtenidos muestran que la calidad microbiológica del ambiente en la central de mezclas se encuentra dentro de los límites permitidos, ya que de las 60 muestras analizadas solo 7 resultaron positivas, todas en el área de acondicionamiento 1, y en cada una el recuento microbiano se encontró por debajo de los límites permitidos.

Se identificó la colonia como *Micrococcus spp*, este microorganismo forma parte de la flora habitual de la piel, es por esto que se sospechó que la contaminación se podría presentar por alguno de los siguientes factores:

- El personal de aseo no utiliza la vestimenta adecuada al ingresar al área blanca.
- Durante la desinfección de insumos y materiales en el área gris, el personal generalmente usa cofia, mascarilla y zapatones, más no una bata de protección, por lo que sus brazos quedan descubiertos, siendo una posible fuente de contaminación.
- La desinfección de insumos y materiales se realiza con compresas no estériles.
- Dentro del área blanca se usan campos de protección reutilizables, los cuales son esterilizados diariamente dentro del mismo HVCM.



Según la literatura el género *Micrococcus spp* forma parte de la microbiota basal de la piel, por lo general no son patógenos, se los considera como saprófitos o comensales, pero en pacientes inmunocomprometidos pueden actuar como patógenos oportunistas (Martin, Béjar, Gutierrez, Llagostera, & Quesada, 2018). Se encuentran en la piel de todos los humanos, agua marina, agua dulce y en el aire (Gerard J. Tortora, 2007).

En un estudio realizado en el servicio de farmacia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile en el año 2011, se observó que este género es uno de los microorganismos más frecuentes dentro de estas áreas, y consideran que su presencia puede ser por malos hábitos de aseo personal o fallas en la desinfección y procedimiento de lavado de manos del personal. Sin embargo, esto no afecta la calidad del aire de la zona de preparación, siempre que se encuentre por debajo de los límites permitidos (Caorsi , Sakurada, Ulloa, Pezzani, & Latorre, 2011).

Si no se determina y se corrige el factor de contaminación, puede incrementar el número de UFC e incluso encontrarse nuevos microorganismos, que se diseminen por toda el área de preparación, y afectar la calidad de las NP.

En el HVCM se realizan controles microbiológicos del ambiente y de las NP, pero el número de muestras valorados no satisface los rangos establecidos por la USP para garantizar la inocuidad del proceso y del producto final, es por esto que con esta investigación se obtuvieron datos con los que se puede garantizar que esta área es apta para la elaboración de nutriciones parenterales.



CAPÍTULO 4

5. Conclusiones y Recomendaciones.

Conclusiones

En el control microbiológico que se realizó en ambientes, de las 60 muestras analizadas solo 7 fueron positivas en el área de acondicionamiento 1, en cada una de estas muestras se contó una sola UFC, lo que está dentro de los límites aceptados, comprobando así que el ambiente en donde se elaboran las NP es el adecuado. En las otras áreas analizadas no se obtuvo crecimiento.

El microorganismo aislado del área de acondicionamiento 1 fue *Micrococcus spp.* el cual se encuentra en la microbiota normal de la piel y no es dañino para los pacientes.

En la valoración de la técnica aséptica se comprobó que el proceso de trabajo de cada uno de los operadores es el correcto, ya que cumplen con los requerimientos que indica la USP 797, comprobando que el personal se encuentra debidamente capacitado para la elaboración de nutriciones parenterales.

En el control microbiológico de las NP, de las 198 muestras analizadas ninguna dio como resultado positivo, demostrando que el 100% de estas preparaciones son estériles y de alto nivel de calidad, por lo que el HVCM garantiza que las NP ahí preparadas son inocuas y descartando así la posibilidad de que esta sea la causa de infección en algún paciente.

En cuanto al control de parámetros físicos de las NP se observó que todas cumplen con los aspectos establecidos en la USP, tanto el color, olor y aspecto, observando también que ninguna de las preparaciones tuvo un porcentaje de peso gravimétrico superior a los rangos establecidos, comprobando que tanto el proceso de llenado automático como manual está siendo realizado con la mayor precisión.



Recomendaciones

Se recomienda incluir en el control microbiológico de ambientes que realiza el hospital, el análisis en el área gris, ya que en esa zona se realiza la desinfección de insumos y materiales y puede existir un arrastre de microorganismos hacia el área blanca.

Es recomendable que para el control microbiológico de ambientes se tomen dos muestras de cada punto de control, para incubarlas en diferentes temperaturas y así garantizar el crecimiento de hongos, levaduras y bacterias.

El análisis de las NP es recomendable realizar por el método de filtración de membrana, ya que este método permite obtener resultados más exactos.

El personal debe usar protección hasta las muñecas, el momento de preparar los materiales e insumos que ingresan al área blanca, debido a que en este punto se puede dar contaminación con microorganismos de la piel.

La valoración de la técnica aséptica se debe realizar al menos una vez al mes, a cada uno de los operadores, para controlar la asepsia del proceso, incluyendo esta técnica en la capacitación de nuevo personal.



6. BIBLIOGRAFÍA

- Bermejo, T., Delgado, L., Navarro, P., Vazquez, P., Zamarrón, I., & Balsa, J. (2005). Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. *Scielo*.
- Brooks, G., Carrol, K., Butel, J., Morse, S., & Mietzner, T. (2014). *Microbiología médica*. Mexico DF: McGrawHill education .
- Calvo, M., & Cardona, D. (2006). Atención farmacéutica en pacientes que requieren soporte nutricional. *FARMACIA HOSPITALARIA* .
- Campos, M. J., Ruíz, J. P., García, M., Blanco, C., Cuenca, J., & Sánchez, Y. (2013). Procedimiento de preparación de nutriciones parenterales pediátricas. *LasCasas*.
- Caorsi , B., Sakurada, A., Ulloa, T., Pezzani, M., & Latorre, P. (2011). Calidad microbiológica del aire de una unidad de preparados farmacéuticos estériles. *SCIELO*.
- Cardona, D., Cervera, M., Fernandez, M., Gomis Muñoz, P., Martinez, M., Piñeiro, G., . . . Vasquez, A. (2008). Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. *SEFH*.
- Delgado López, N. E., & Díaz, J. A. (2005). *Fundamento de nutrición parenteral*. Bogotá: Panamericana.
- Delgado López, N. E., & Díaz, J. A. (2005). *Fundamentos de nutrición parenteral*. Bogotá: Médica Panamericana.
- FELANPE. (2018). *Guia de Nutricion Parenteral para farmaceuticos*. Paraguay: Libra S.A.
- Fernandez, M. C., Menendes, A. M., Lopez , M., Almeida de Araujo, E., Ocaña , M., Saavedra , M. A., & Linares, C. (2008). Consenso Latinoamericano sobre preparación de mezclas de nutricion parenteral. *DICA*, 1-24.
- Gerard J. Tortora, B. R. (2007). *Introducción a la microbiología*. Argentina: Médica Panamericana.
- Gomis, P., & Valero, M. D. (2010). Nutrición Parenteral. En A. Gil, *Tratado de Nutrición, Nutrición clínica*. Madrid: Editorial medica panamericana.
- Guia de buenas prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficiales. (2016). *Formulario Iberoamericano*.
- Inaraja, M., Castro, I., & Martinez, M. (2002). Nutriciones Parenterales. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*.
- Kehr, J., Morales , B., Contreras, P., Castillo , L., & Aranda, W. (2004). Calidad microbiologica de una formula enteral lista para usar. *Revista Chilena de Infectologia*, 21(4), 312-316.

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



- Marí, A., & Jimenez, N. (2005). Formulación y Elaboración de Nutriciones Parenterales. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*.
- Martin, A., Béjar, V., Gutierrez, J. C., Llagostera, M., & Quesada, E. (2018). *Microbiología esencial*. México DF: Panamericana.
- Menendez, A. M., Suarez, M., Akamine, D., Kfuori, M., Pinheiro, M., Ribeiro, N., . . . Haydee, V. (2018). Guía de Nutrición Parenteral para Farmacéuticos. *FELANPE*.
- Montejo, O., Cardona, D., Sánchez, F., Rigueira, A. I., Coll, P., & Bonal, J. (2000). Microbiological quality control study of "All in one" total parenteral nutrition admixtures. *ResearchGate*.
- Neves, A., Pereira da Silva, L., & Fernandez, F. (2014). Práctica de preparación de nutrición parenteral neonatal en Portugal. *Scielo*.
- OMS. (2005). *Directrices de la OMS sobre higiene de las manos*. Obtenido de https://www.who.int/patientsafety/information_centre/Spanish_HH_Guidelines.pdf
- Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos. (2012). Obtenido de <http://www.ofil-internacional.org/uploads/documentos/Guia%20%20NPT%20-%20FIL.pdf>.
- Pérez, H., & Sánchez, V. (2010). Propuesta de diseño de monitoreo ambiental microbiológico para el diagnóstico de niveles de contaminación en áreas de proceso aséptico. *redalyc.org*.
- Prats, G. (2006). *Microbiología Clínica*. Barcelona: Médica Panamericana.
- Quinteros, E. F. (Octubre de 2013). Propuesta de implementación de un área para elaboración de nutriciones parenterales en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz. *dSPACE*, 15-17.
- Romero Jiménez, R., Pernía López, S., Sánchez Fresneda, N., & Sanjurjo Sáez, M. (2013). Validación de la técnica aséptica. *scielo*, 1494-1497.
- Sanchez Diaz, V., & Galindo Garcia, J. (2014). PROPUESTA DE UN MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEZCLAS DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS. QUITO.
- Sanz, S. (2011). *Prácticas de Microbiología*. Universidad de la Rioja.
- Sautou, V., Brossard, D., Chedru-Legros, V., Crauste-Manciet, S., Fleury-Souverain, S., Lagarce, F., . . . Sadeghipour, F. (2013). Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations. *GERPAC*.
- The United States Pharmacopeial Convention. (2019). *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP XLII & NF 32*. Rockville: MD.
- Villa Jato, J. L. (2001). *Tecnología Farmacéutica, Formas Farmacéuticas*. Madrid: Síntesis.

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monroy



Zingg , W., Tomaske, M., & Martin, M. (2012). Riesgo de nutrición parenteral en neonatos: descripción general. *Nutrients*.



ANEXOS

Anexo 1. Oficio de aprobación del proyecto en el Hospital Vicente Corral Moscoso.



Ministerio
de Salud Pública



**HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**

Oficio N° 164-UDI-HVCM-2019
Cuenca, 26 de Noviembre del 2019

**Doctora
Maritza Ochoa
Tutora de Trabajo de Titulación
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DE CUENCA
Presente**

De mis consideraciones:

Luego de un cordial saludo, se informa que el estudio de investigación titulado: "EVALUACIÓN DEL ESTADO MICROBIOLÓGICO DE LA CENTRAL DE MEZCLAS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO DE LA CIUDAD DE CUENCA", fue analizado por la Comisión de Docencia e Investigación de este centro, concluyendo como factible.

Por la favorable atención a la presente, anticipamos nuestro sincero agradecimiento.

Atentamente,

Dra. Viviana Barros.
**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO**

c.c. Archivo

Av. Los Arupos y 12 de Abril
Teléfonos: 4096000
www.hvcm.gob.ec

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



Anexo 2. Control de calidad de caldo de tripticasa soya y agar tripticasa soya



Caldo Soya Tripticasa

Tubo Tapa Rosca

Datos del Cliente	
Cédula de Identidad	0106072424
Nombre:	Srta. Angélica Auquilla
Institución:	Universidad de Cuenca

Lote: PL031219

Producción: 75 Tubos Tapa Rosca con 5ml medio de cultivo

Características Físicas			
	Caldo Soya Tripticasa	Estado	Responsable
Color	Ambar	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Volumen	5ml	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Presentación	Tubo Tapa Rosca	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
pH	7.5	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Control de Calidad			
	Caldo Soya Tripticasa	Estado	Responsable
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Medio incrementa la turbidez sin características especiales	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Control de Esterilidad			
	Caldo Soya Tripticasa	Estado	Responsable
Incubación a 37°C durante 48 Horas	No se observa crecimiento de microorganismos	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Lote Elaborado por: BQF. Paul León, MSc			
Lote Liberado por: Lic Nadia Villavicencio, Esp			


BQF/ Paul León, MSc
Analista Técnico.




Lic. Nadia Villavicencio, Esp
Control de Calidad

Av. Píndaro y Av. 17 de Abril "Financiera Cruz And" CUENCA - ECUADOR



María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



MEDICULT

Agar Soya Trypticasa Caja Monopetri

Datos del Cliente	
Cédula de Identidad	0106072424
Nombre:	Srta. Angélica Auquilla
Institución:	Universidad de Cuenca

Lote: PL021219

Producción: 30 cajas monopetri con 20ml de medio de cultivo

Características Físicas			
	Agar Soya Trypticasa	Estado	Responsable
Color	Ambar	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Volumen	20ml	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Presentación	Caja Monopetri	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
pH	7.3	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Control de Calidad			
	Agar Soya Trypticasa	Estado	Responsable
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Colonias blancas de consistencia cremosa bien diferenciadas	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Control de Esterilidad			
	Agar Soya Trypticasa	Estado	Responsable
Incubación a 37°C durante 24 Horas	No se observa crecimiento de microorganismos	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Lote Elaborado por: BQF. Paul León, MSc			
Lote Liberado por: Lic Nadia Villavicencio, Esp			


BQF. Paul León, MSc
Analista Técnico.




Lic. Nadia Villavicencio, Esp
Control de Calidad

Al: Pando y Al: 17 de Abril "Formosa Cruz And"
CUENCA - ECUADOR



Scanned with
CamScanner

(07) 4096158
099 888 1306

medicult.cuenca@gmail.com



MEDICULT

Caldo Soya Trypticasa Tubo Tapa Rosca

Datos del Cliente	
Cédula de Identidad	0106072424
Nombre:	Srta. Angélica Auquilla
Institución:	Universidad de Cuenca

Lote: PL061219

Producción: 75 Tubos Tapa Rosca con 5ml medio de cultivo

Características Físicas			
	Caldo Soya Trypticasa	Estado	Responsable
Color	Ámbar	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Volumen	5ml	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Presentación	Tubo Tapa Rosca	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
pH	7.6	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Control de Calidad			
	Caldo Soya Trypticasa	Estado	Responsable
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Medio incrementa la turbidez sin características especiales	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Control de Esterilidad			
	Caldo Soya Trypticasa	Estado	Responsable
Incubación a 37°C durante 48 Horas	No se observa crecimiento de microorganismos	CONFORME	Lic. Nadia Villavicencio
Lote Elaborado por: BQF. Paúl León, MSc			
Lote Liberado por: Lic Nadia Villavicencio, Esp			


BQF. Paul León, MSc
Analista Técnico.




Lic. Nadia Villavicencio, Esp
Control de Calidad

Se Encuentra en el sitio Web: www.medicult.com

WIFI: medicult
www.medicult.com

Angélica Auquilla Quiro
Diana Karina García Monroy



Anexo 3. Resultados de laboratorio de identificación del microorganismo

INFORME CLÍNICO - PRELIMINAR	
HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO AVEN. 7 Y 12 DE ABRIL TEL. EXTENSIÓN 4 Y 5000 EXT 3624	
Página 1/1 16/12/2017 11:14:10	
Nombre del paciente:	NUTRICIONES PARENTERALES SPISO , CULTIVO
Sexo:	H PED
Nº de acceso:	1912070182.SS0
Tipo de muestra:	Superficies
Centro:	Hospital Vicente Corral Moscoso

<u>Nombre del test</u>	<u>Nº aisl.</u>	<u>Resultado</u>	<u>Clasificación</u>
Cultivo de Superficies		Positivo	
<u>Nombre del organismo</u>		<u>Comentarios</u>	
1 Micrococcus		RCTO: 1 UFC	Significativo Desconocido

Hospital
Vicente Corral Moscoso
Linda María García Monroy
C.I. 09055704



NORMAS DE INTERPRETACION CLSI 2018 REVISADO POR: LCDA. DIANA BARBECHO C

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monroy

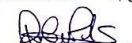


Anexo 4. Consentimiento informado de los operadores de la central de mezclas.

CONSENTIMIENDO INFORMADO

Yo, Doctora Carolina Palacios, certifico que he sido informada con la claridad y veracidad debida respecto al ejercicio académico que las estudiantes María Angélica Auquilla Quito y Diana Karina García Monrroy me han invitado a participar, que actúo libre y voluntariamente como colaboradora. Soy conocedora de la autonomía suficiente que poseo para retirarme u oponerme al ejercicio académico cuando lo estime conveniente y sin necesidad de justificación alguna, que no me harán devolución escrita.

Que se respetará de buena fe, la confiabilidad e intimidad de la información por mi suministrada, lo mismo que mi seguridad.

Nombres y apellidos: Diana Carolina Palacios Chamba .
Cédula de identidad: 110448668-1
Firma: 
Lugar y fecha: Cuenca 16/12/2019 .

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Doctor Edgar Cuzco certifico que he sido informada con la claridad y veracidad debida respecto al ejercicio académico que las estudiantes María Angélica Auquilla y Diana Karina García Monrroy me han invitado a participar, que actúo libre y voluntariamente como colaboradora. Soy conocedora de la autonomía suficiente que poseo para retirarme u oponerme al ejercicio académico cuando lo estime conveniente y sin necesidad de justificación alguna, que no me harán devolución escrita.

Que se respetará de buena fe, la confiabilidad e intimidad de la información por mi suministrada, lo mismo que mi seguridad.

Nombres y apellidos: *Edgar Vinicio Cuzco Torres*

Cédula de identidad: *0104017322*

Firma: *[Firma manuscrita]*

Lugar y fecha: *Cuenca, 6 de Diciembre 2019*



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Licenciada Ruth Llivisaca certifico que he sido informada con la claridad y veracidad debida respecto al ejercicio académico que las estudiantes María Angélica Auquilla y Diana Karina García Monrroy me han invitado a participar, que actúo libre y voluntariamente como colaboradora. Soy conocedora de la autonomía suficiente que poseo para retirarme u oponerme al ejercicio académico cuando lo estime conveniente y sin necesidad de justificación alguna, que no me harán devolución escrita.

Que se respetará de buena fe, la confiabilidad e intimidad de la información por mi suministrada, lo mismo que mi seguridad.

Nombres y apellidos: Ruth Llivisaca.

Cédula de identidad: 0103128955.

Firma: 

Lugar y fecha: Cuenca, 12 de diciembre de 2019

Anexo 5. Resultados de la valoración de la técnica aséptica

Bqf. Edgar Cuzco



Figura 18. Resultado a los 7 días en temperatura ambiente.



Figura 19. Resultado a los 7 días a 35°C.

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy

Lcda. Ruth Llivisaca.



Figura 20. Resultado a los 7 días en temperatura ambiente

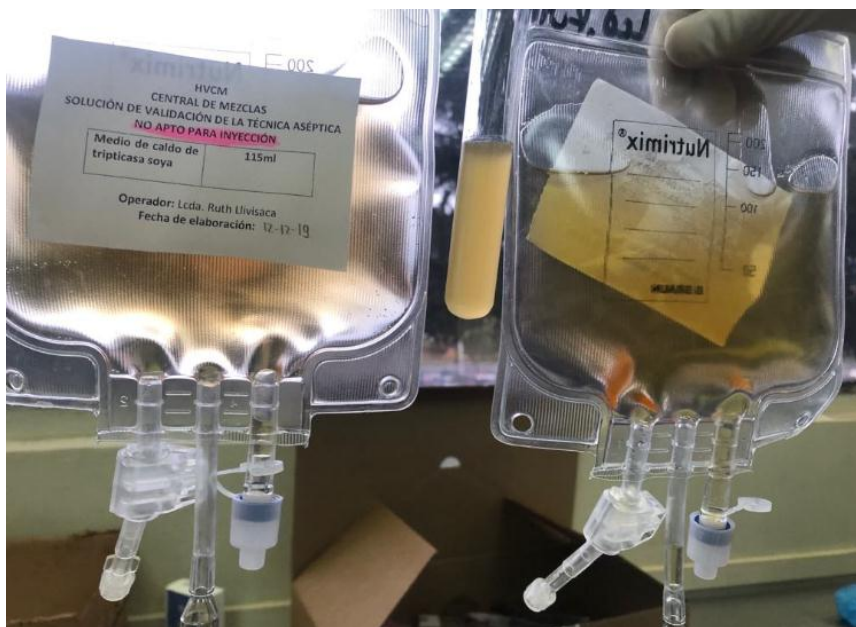


Figura 21. Resultado a los 7 días a 35°C.

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy

Dra. Carolina Palacios.



Figura 22. A los 7 días en temperatura ambiente.



Figura 23. Resultado a los 7 días a 35°C

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



Anexo 6. Resultado de las nutriciones parenterales

Resultados de muestras de NP del día 4/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
4/12/19	4762.1	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4762.2	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4763.1	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4763.2	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4764.1	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4764.2	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4765.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4765.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4766.1	8	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo
	4766.2	8	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo
	4767.1	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4767.2	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4768.1	3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4768.2	3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4769.1	1,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4769.2	1,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4770.1	2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4770.2	2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4771.1	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4771.2	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo	

Resultados de muestras de NP del día 5/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
5/12/19	4773.1	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4773.2	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4774.1	7,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4774.2	7,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4775.1	0,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4775.2	0,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4776.1	1,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4776.2	1,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4777.1	6,2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4777.2	6,2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

María Angélica Auquilla Quito

Diana Karina García Monrroy



	4778.1	6,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4778.2	6,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4779.1	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4779.2	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4780.1	7,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4780.2	7,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 6/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
6/12/19	4779.1	7,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4779.2	7,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4781.1	8,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4781.2	8,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4782.1	7,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4782.2	7,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4784.1	7,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4784.2	7,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4785.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4785.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4786.1	6,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4786.2	6,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4787.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4787.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4788.1	1,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4788.2	1,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4789.1	4,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4789.2	4,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4791.1	7,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4791.2	7,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4792.1	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4792.2	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4793.1	7,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4793.2	7,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4794.1	0	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4794.2	0	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

*Resultados de muestras de NP del día 7/12/19*

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
7/12/19	4790.1	7,1	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4790.2	7,1	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4795.1	3,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4795.2	3,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4796.1	2,2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4796.2	2,2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4797.1	3,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4797.2	3,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 8/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
8/12/19	4798.1	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4798.2	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4799.1	3.6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4799.2	3.6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4800.1	2.5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4800.2	2.5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4801.1	3.7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4801.2	3.7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 9/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
9/12/19	4800.1	0,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4800.2	0,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4802.1	2,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4802.2	2,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4803.1	3,27	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4803.2	3,27	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4804.1	7,74	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4804.2	7,47	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4805.1	4,42	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4805.2	4,42	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4806.1	6,11	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

María Angélica Auquilla Quito

Diana Karina García Monrroy



	4806.2	6,11	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4808.1	6,92	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4808.2	9,92	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4809.1	7,62	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4809.2	7,62	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 10/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
10//12/19	4810.1	1,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4810.2	1,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4811.1	2,18	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4811.2	2,18	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4812.1	7,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4812.2	7,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4813.1	5,1	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4813.2	5,1	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4814.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4814.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4815.1	7,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4815.2	7,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4816.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4816.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 11/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLO R	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
11//12/19	4817.1	2,46	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4817.2	2,46	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4818.1	1,89	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4818.2	1,89	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4819.1	5,97	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4819.2	5,97	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

María Angélica Auquilla Quito

Diana Karina García Monroy



	4820.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4820.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4821.1	8,1	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4821.2	8,1	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4822.1	7,34	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4822.2	7,34	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 12/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLO R	ASPECT O	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
12/12/19	4823.1	3,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4823.2	3,8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4825.1	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4825.2	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4826.1	9,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4826.2	9,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4827.1	5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4827.2	5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 13/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLO R	ASPECT O	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
13/12/19	4828.1	2,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4828.2	2,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4829.1	0,9	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monroy



4829.2	0,9	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo
4830.1	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4830.2	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4831.1	6,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4831.2	6,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4832.1	6,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4832.2	6,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4833.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4833.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4834.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4834.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4835.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
4835.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 14/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLO R	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
14/12/19	4836.1	2	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo
	4836.2	2	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo
	4837.1	0,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4837.2	0,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 15/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso	COLOR	ASPECTO	RESULTADO	RESULTADO
-------	--------	--------	-------	---------	-----------	-----------

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monroy



Gravimétrico				48 horas	72 horas	
15/12/19	4836.1	2,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4836.2	2,5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4838.1	2,6	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo
	4838.2	2,6	Amarillo	Líquido	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 16/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
16/12/19	4839.1	2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4839.2	2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4840.1	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4840.2	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4841.1	9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4841.2	9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4842.1	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4842.2	0,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 17/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
17/12/19	4843.1	5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4843.2	5	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4844.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4844.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4845.1	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4845.2	6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4846.1	0,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4846.2	0,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4848.1	3,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4848.2	3,3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4849.1	2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4849.2	2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 18/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
-------	--------	---------------------	-------	---------	--------------------	--------------------

María Angélica Auquilla Quito
Diana Karina García Monrroy



18/12/19	4850.1	1,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4850.2	1,9	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4852.1	6,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4852.2	6,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4853.1	6,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4853.2	6,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4854.1	6,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4854.2	6,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4855.1	1,15	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4855.2	1,15	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 19/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
19/12/19	4856.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4856.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4857.1	3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4857.2	3	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4858.1	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4858.2	8	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4859.1	2,2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4859.2	2,2	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4861.1	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4861.2	7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4862.1	7,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4862.2	7,4	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo

Resultados de muestras de NP del día 20/12/19

FECHA	CÓDIGO	% Peso Gravimétrico	COLOR	ASPECTO	RESULTADO 48 horas	RESULTADO 72 horas
20/12/19	4863.1	5,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4863.2	5,7	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4872.1	2,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo
	4872.2	2,6	Amarillo	Lechoso	Negativo	Negativo