



COMUNICACIÓN BREVE

Análisis causal e impacto de un error sistemático detectado en el consumo de trastuzumab

Nuria Bujaldón Querejeta, Dolores Camacho Romera, José Antonio Pomares Pastor, María Sánchez Garnes, Mauricio Martínez Ramírez y Mercedes González Delgado

Servicio de Farmacia Hospital Universitario Sant Joan, Alicante. España.

Resumen

Objetivo: determinar la causa de la diferencia constante entre las unidades teóricas de trastuzumab consumidas y las reales en una unidad de mezclas intravenosas.

Métodos: se realizó un estudio del procedimiento completo manual y electrónico de la preparación de mezclas con trastuzumab mediante observación visual y revisión de los datos de control cuantitativo proporcionados por el sistema electrónico de preparación asistida y segura de la aplicación *Farmis-Oncofarm*[®].

Resultados: se encontró diferencia entre el volumen óptimo del vial de trastuzumab que informa la ficha técnica del producto y el contenido en la ficha del medicamento de la aplicación. Además se encontró un defecto del volumen óptimo de las jeringas de 10 ml utilizadas en el proceso de reconstitución del vial.

Conclusiones: el defecto de volumen óptimo de las jeringas de 10 ml utilizadas en el proceso de reconstitución es la causa del mayor número de viales reales consumidos en la preparación de mezclas con trastuzumab. Esto produce un impacto económico muy importante, estimando un sobrecoste anual de aproximadamente 46.508 €, sin provocar consecuencias negativas en el paciente.

PALABRAS CLAVE

Prescripción electrónica; Defecto; Jeringa; Preparación; Medicamento

Farm Hosp. 2015;39(5):309-313

Causal analysis and impact of a systematic error detected about consumption associated with trastuzumab

Abstract

Objective: determine the cause of the constant difference between the theoretical and real number of trastuzumab units consumed in an Intravenous Mixtures Unit.

Methods: was studied the manual and electronic full procedure about preparing mixtures with trastuzumab. Was performed by visual observation and review of quantitative monitoring data from the electronic preparation support and safe system of the application *Farmis-Oncofarm*[®].

Results: difference between the optimum volume of trastuzumab contained in the summary of product characteristics and the same included in *Farmis-Oncofarm*[®] was found. Also found a defect of the optimum volume of 10ml syringes used in the reconstitution vials process.

Conclusions: the default in the optimal volume of 10ml syringes used in the reconstitution process increases the real consumed units of trastuzumab. This produces a significant economic impact calculated in an annual additional cost in approximately 46.508 € without negative consequences for the patient.

KEYWORDS

Electronic prescription system; Default; Syringe; Preparation; Drug

Farm Hosp. 2015;39(5):309-313

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bujaldonquerejetanuria@gmail.com (Nuria Bujaldón Querejeta).

Introducción

Una de las principales recomendaciones para mejorar la seguridad del paciente oncohematológico es la implantación y uso de sistemas asistidos de prescripción electrónica^{1,2,3}. Con el paso del tiempo dichos sistemas han evolucionado hasta paquetes de software para la atención integral del paciente incluyendo la gestión de la mayor parte del ciclo del medicamento citostático. Sin embargo dichos sistemas se implementan con información que debe suministrarse en su mayoría de forma manual y que puede ser fuente de errores^{4,5}, por lo que su inclusión debe ser protocolizada, validada y contrastada⁶.

Desde el año 2005 el Hospital Universitario Sant Joan dispone del programa de prescripción electrónica Farmis-Oncofarm[®] software (IMF SL, Valencia) mediante el cual se realiza la prescripción médica y la validación farmacéutica de la misma. Con el paso de los años, este programa ha evolucionado hasta realizar una gestión más completa del uso del medicamento incorporando nuevos módulos para la preparación y administración asistida y segura, entre otros. Dichos módulos nos proporcionan nueva información sobre el control cualitativo, trazabilidad y control cuantitativo de las mezclas, de tal manera que se registra la presentación, lote y caducidad y cantidad (mg y/o ml) de cada componente utilizado. Con esta información es posible, entre otras cosas, realizar un control más exhaustivo del consumo de medicamentos que en este caso, al ser medicamentos calificados de alto riesgo, ayuda a detectar errores que pueden tener repercusiones muy graves en el paciente¹.

Como parte de la actividad de gestión de la calidad en la Unidad de Mezclas Intravenosas del Servicio de Farmacia se realiza con periodicidad semanal el inventario de todas las presentaciones de medicamentos citostáticos y de soporte utilizados³. Este proceso se basa en realizar el recuento manual de las unidades que se encuentran almacenadas y por diferencia con respecto al contaje de la semana anterior calcular el número de unidades utilizadas durante este periodo. Esta cantidad se contrasta con la cantidad de unidades consumidas por el sistema electrónico en el mismo periodo de tiempo y que se basa en el control gravimétrico. La cantidad utilizada debe ser muy similar mediante ambos métodos. De forma habitual se detectan pequeñas desviaciones no mantenidas en el tiempo entre la cantidad de unidades consumidas de forma electrónica y la cantidad real y que responden a restos de unidades que deben ser desechadas por pérdida de estabilidad. Sin embargo, desde la instalación del nuevo software en Junio de 2013 detectamos una desviación constante en la presentación Herceptin[®] 150 mg vial (trastuzumab) observándose la diferencia de una unidad (un envase) por semana menos consumida por el sistema de preparación asistida respecto a las consumidas reales. Debido a que el sistema electrónico basa el cálculo del consumo en el volumen real utilizado

de medicamento en cada mezcla (control cuantitativo por gravimetría), el consumo real de una unidad más por semana podía ser la consecuencia de un error en la implementación de la información del producto en la base de datos electrónica (densidad de trastuzumab, volumen de reconstitución, etc) o un error en el proceso de preparación, en cuyo caso podría derivar en infra o sobredosificación.

Ante esta situación, se decide realizar un estudio con el objetivo de determinar la causa de la diferencia constante entre las unidades de trastuzumab consumidas teóricas y las reales.

Métodos

En Junio de 2014 se decidió realizar el estudio de causalidad. Para ello se revisó el procedimiento completo de preparación de una mezcla con trastuzumab.

Se revisó la ficha técnica del producto⁷ contrastando la información contenida en ella con la información introducida en la base de datos electrónica. A continuación se analizó visualmente el proceso completo de elaboración de una mezcla. Se estudió el proceso manual y electrónico de reconstitución del vial revisando el método de elaboración, la densidad del producto y el material utilizado. Y finalmente el método de dilución manual y electrónico de la solución reconstituida y el material utilizado. Para validar el volumen de las jeringas de 10 ml utilizadas se simuló el proceso de reconstitución con el fin de hallar el peso y volumen de fluido utilizado en dicho procedimiento. Se realizaron tres tandas de control gravimétrico de 10 jeringas BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip con agua para inyección (API) de densidad 1g/ml. Cada tanda la realizó un elaborador diferente para minimizar el sesgo del observador. Mediante el mismo proceso se validó el volumen de las jeringas BD 20 ml Syringe Luer-Lock Tip utilizadas en la dilución. En todos los casos se cargó API hasta la marca de 10 ml y 20 ml respectivamente. Después se pesaron en la balanza de precisión certificada Denver Instrument AA-160, 115/230 VAC con precisión 10⁻⁴g. Seguidamente se vació el volumen contenido en cada una de ellas y se volvieron a pesar, calculando por diferencia de peso el volumen medio que se incorporaría al vial y bolsa de diluyente respectivamente, y el defecto medio de volumen con sus correspondientes desviaciones estándar.

Resultados

De la revisión de la ficha técnica de Herceptin[®] se constató que en ella se especifica que tras la reconstitución con 7.2 ml de API el volumen final del vial es de 7.4 ml conteniendo 154,17mg. Esto implica un volumen de sobrecarga controlado de 0.2 ml con la finalidad de extraer 7.2 ml conteniendo 150 mg. Esta información se contrastó con la información del producto contenida en

Farmis-Oncofarm® que es utilizada para los cálculos electrónicos detectando un error en la cumplimentación de la base de datos electrónica: el volumen final disponible del vial tras la reconstitución no es 7.4 ml sino 7.2 ml (los 0.2 ml restantes quedan en el vial y no son recuperables). Este error implica un 2.7% más de volumen disponible y podía ser la causa del menor número de viales consumidos por el sistema. A pesar de subsanarlo, se siguieron realizando inventarios semanales encontrando, esta vez, una diferencia algo menor a una unidad por semana sin resolverse el problema encontrado.

El siguiente punto de análisis fue el propio proceso de preparación. En este caso se realizó un seguimiento visual de la preparación sin observar incidencias. Se estudiaron los datos del control cuantitativo electrónico de 16 mezclas elaboradas durante una semana observándose una desviación por defecto (-3.85% a -0.16%) en el volumen final de 12 de ellas (75%) no alcanzándose el 100% del volumen final teórico. Esto significa que las mezclas contenían menor volumen del esperado. Para intentar explicar esta diferencia, en primer lugar se constató con el laboratorio fabricante que la densidad del producto recogida en nuestra base de datos era la correcta.

A continuación se procedió al análisis del material fungible utilizado en la reconstitución de viales. En dicho proceso se utilizan jeringas de 10 ml para cargar 7.2 ml de API. Los resultados del análisis gravimétrico mostraron en todas las tandas y para todas las jeringas estudiadas un defecto de entre 0.25 y 0.48 ml (2.5-4.8%) (Tabla 1). El defecto medio fue de 0.34 ml (3.4%) por lo que el volumen máximo medio de la jeringa es de 9.66 ml. Si trasladamos esta información al proceso manual de reconstitución de la mezcla, observamos que con este tipo de jeringa se obtiene una solución reconstituida de menor volumen final, mayor concentración y presumiblemente más densa.

Se realizó el mismo análisis al proceso de dilución. En él se utilizan jeringas de 20 ml ya que la dosis media de 10 preparaciones al azar es de 360 mg equivalente a 17.3 ml. Se validó gravimétricamente el volumen de las jeringas de 20 ml mediante el mismo procedimiento anteriormente utilizado no encontrando desviaciones por lo que las jeringas son exactas. Si trasladamos esta información al proceso manual de dilución de la mezcla, al recuperar el volumen de los viales (con menor volumen del esperado) con jeringas exactas se hace necesario el consumo de más volumen de fármaco reconstituido (mayor número de viales).

Por tanto, y tras los resultados obtenidos durante este estudio, sugerimos que la posible causa de la desviación del consumo teórico estimado por Farmis-Oncofarm® y el real se encuentra en el hecho de que se consumen más unidades reales por un defecto de volumen en las jeringas de 10 ml que se utilizan en nuestro centro para el proceso de reconstitución.

Discusión

Para quien trabaja en la mejora de la seguridad del uso de medicamentos los esfuerzos se suelen centrar en el control de diversos puntos susceptibles de error, principalmente humano, y que son los más evidentes. Uno de ellos es la manipulación por el personal elaborador y administrador. Es necesario resaltar que todo el personal implicado en la utilización de medicamentos citostáticos debe tener una formación específica sobre seguridad; tanto el farmacéutico como el personal elaborador deben conocer las implicaciones de las distintas estrategias de manipulación de presentaciones de medicamentos. El ejemplo del sobrellenado de viales aunque ya es conocido, sigue siendo en la actualidad causa de errores en la manipulación y preparación de dosis^{8,9}. Es frecuente la protocolización del uso de medicamentos citostáticos, sin embargo algo que es asumido es la calidad del material sanitario, en este caso fungible, que se utiliza para la preparación y administración de los mismos por lo que no es frecuente la validación del mismo en la práctica clínica habitual. Sin embargo los errores de infra o sobredosificación que se pueden cometer pueden tener implicaciones importantes tanto clínicas como económicas y logísticas. Un ejemplo de ello es la actual relevancia económica del espacio muerto de jeringas con cono, recomendando en el caso de medicamentos de alto impacto económico la utilización de fungible sin esta pérdida de volumen¹⁰.

En nuestro caso, el defecto medio de capacidad encontrado en las jeringas (3,4%) utilizadas en el proceso de reconstitución se encuentra dentro de los márgenes permitidos por la normativa reguladora¹¹ por lo que el fungible posee el certificado de calidad correspondiente para su comercialización. Sin embargo este hecho puede tener implicaciones relevantes. Una de las principales consecuencias del defecto de volumen es la mayor concentración media de trastuzumab reconstituido que supone una mayor dosis por paciente respecto a la realmente prescrita. Este exceso se ha cuantificado en un 3.4% (2.5-4.8%) que no sobrepasa el $\pm 5\%$ de desviación tolerada para medicamentos citostáticos¹². La segunda consecuencia es el gran impacto económico. El exceso de consumo medio se ha valorado en 17.94 €/vial equivalente a 0.25 ml de trastuzumab reconstituido (3.4%). En nuestro caso el consumo de trastuzumab desde el 1 de Junio de 2014 hasta el 31 de Agosto de 2014 ha sido de 648 viales por lo que la cantidad media de viales consumidos por exceso ha sido de 22 (3.4%) valorados en 11.627€. El sobrecoste anual medio se estima aproximadamente en 46.508€.

La solución definitiva a este problema pasa por la elección de un fungible con el menor error de capacidad. Por lo que en el caso de utilización de medicamentos de alto impacto económico la elección del fungible

Tabla 1. Validación del volumen de 10 jeringas BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip con 10 ml de API de densidad 1g/ml

Tanda nº 1, observador 1				
Nº Jeringa	Peso llena (g)	Peso vacía (g)	Volumen contenido (ml)	Volumen perdido (ml)
1	17,68	7,99	9,69	0,31
2	17,67	8,01	9,66	0,34
3	17,71	7,99	9,72	0,28
4	17,66	7,98	9,68	0,32
5	17,67	7,96	9,71	0,29
6	17,63	8,07	9,56	0,44
7	17,61	7,93	9,68	0,32
8	17,78	8,09	9,69	0,31
9	17,63	7,96	9,67	0,33
10	17,79	8,10	9,69	0,31
			Volumen medio (ml)	0,33
			Desviación estándar (ml)	0,04
Tanda nº 2, observador 2				
Nº Jeringa	Peso llena (g)	Peso vacía (g)	Volumen contenido (ml)	Volumen perdido (ml)
1	17,66	8,00	9,66	0,34
2	17,52	8,00	9,52	0,48
3	17,58	8,00	9,59	0,41
4	17,59	8,05	9,55	0,45
5	17,64	7,96	9,68	0,32
6	17,65	8,05	9,59	0,41
7	17,54	7,94	9,61	0,39
8	17,69	8,08	9,61	0,39
9	17,59	7,96	9,64	0,36
10	17,74	8,11	9,63	0,37
			Volumen medio (ml)	0,39
			Desviación estándar (ml)	0,05
Tanda nº3, observador 3				
Nº Jeringa	Peso llena (g)	Peso vacía (g)	Volumen contenido (ml)	Volumen perdido (ml)
1	17,78	8,04	9,74	0,26
2	17,59	8,06	9,53	0,47
3	17,77	8,02	9,75	0,25
4	17,73	8,03	9,70	0,30
5	17,70	8,00	9,71	0,30
6	17,79	8,11	9,67	0,33
7	17,65	7,93	9,72	0,28
8	17,75	8,08	9,68	0,32
9	17,61	7,93	9,68	0,32
10	17,79	8,10	9,69	0,31
			Volumen medio (ml)	0,31
			Desviación estándar (ml)	0,06
Jeringa BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip				
			Volumen medio óptimo (ml)	9,76
			Volumen medio perdido (ml)	0,34
			Desviación estándar (ml)	0,06

API: agua para inyección, g: gramos, ml: mililitros.

no debe basarse exclusivamente en el coste económico sino también en las especificaciones técnicas.

Como solución temporal, se ha protocolizado el uso sistemático de jeringas BD 10 ml Syringe Luer-Lock Tip (únicas disponibles en el centro por el momento) para el proceso de reconstitución de trastuzumab con 7,5 ml de agua para inyección (0.25 ml de exceso para mitigar el error medio sistemático de capacidad de la jeringa) debido a que el defecto se ha mantenido en el tiempo en los sucesivos lotes estudiados y utilizados. Se utilizarán jeringas de 20 ml tanto para la extracción del máximo volumen reconstituido como para la dilución.

Respecto a la utilización de sistemas electrónicos es necesario resaltar que la cumplimentación de las bases de datos maestras de los mismos debe ser protocolizada, controlada y validada, resaltando en el caso del sobrellenado de presentaciones de medicamentos, la introducción correcta de los datos de concentración, cantidad de principio activo y volumen final disponibles y útiles para el preparador. Por nuestra parte, para un mejor control electrónico del proceso, se ha propuesto al proveedor del sistema electrónico la incorporación de nuevos parámetros en la información del fungible que consideren los desvíos de volumen procedentes tanto de la gradación de la jeringa como del espacio muerto del cono. También se ha notificado al proveedor del fungible utilizado la importancia del defecto encontrado con el fin de conseguir la fabricación de un producto más exacto.

Tras la protocolización de la preparación de trastuzumab se han realizado nuevos inventarios confirmando la coincidencia del consumo teórico y real en unidades de medicamento. Por lo tanto podemos afirmar que el defecto en el fungible utilizado en el proceso de reconstitución es la causa de un mayor consumo de producto.

Para concluir creemos que es necesaria publicación de todos los hallazgos observados en este tipo de procesos para aumentar el conocimiento y aumentar la eficiencia y seguridad en el uso de medicamentos.

Agradecimientos

A Teresa Aznar Saliente por la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) [sede Web]. Salamanca: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejería de Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca. Evaluación de la seguridad de los sistemas de utilización de medicamentos en los hospitales españoles; 2008 [consultado 3 Nov 2014]. Disponible en: http://www.ismp-espana.org/ficheros/evaluacionSeguridadSistemasMedicamentos_2007.pdf.
- GEDEFO Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica. Documento de consenso para la prevención de errores de medicación en quimioterapia; 2001 [consultado 4 Nov 2014]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/Web_Doc_Con_errores.pdf.
- Villamañán E, Herrero A, Álvarez-Sala R. Prescripción electrónica asistida como nueva tecnología para la seguridad del paciente hospitalizado. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(9):398-402.
- García-Ramos S.E, Baldominos Utrilla G, Herrero Fernández M, Lebrero García A. Detección de errores de prescripción asociados a un sistema de prescripción electrónica *Farm Hosp*. 2012;36:439-40.
- The Joint Commission [sede Web]. Estados Unidos. The sentinel event alert: Safely implementing health information and converging technologies; 2008 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_42.pdf
- Ficha técnica Herceptin®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) [sede Web]. Salamanca: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejería de Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca. Errores por etiquetado inapropiado de medicamentos; 2009 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%20de%20advertencia%20sobre%20cabazitaxel.pdf>.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) [sede Web]. Salamanca: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejería de Sanidad de Castilla y León. Hospital Universitario de Salamanca. Riesgo de errores en la preparación de cabazitaxel (Jevtana®); 2009 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Nota%20de%20advertencia%20sobre%20cabazitaxel.pdf>.
- Portal de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana [sede Web]. Valencia: Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana. Resolución del Secretario Autonómico de Sanidad de declaración como MAISE de los fármacos antiangiogénicos o inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular y establecimiento de directrices y criterios clínicos en la degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético, edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana y neovascularización coroidea secundaria a la miopía patológica (versión 2); 2014 [consultado 4 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/1455138/RESOLUCI%C3%93N+F%C3%81RMACOS+ANTIANGIOG%C3%89NICOS+V2+21+MARZO+2014.pdf>.
- Red Tecnologías y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid. Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios (DO L 169 de 12.7.1993, p. 1); 2007 [consultado 7 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.tecnologias-sanitarias.com/MD/93-42-EEC-esp.pdf>.
- Boletín de prevención de errores de medicación de Cataluña. Seguridad en el proceso de preparación de citostáticos: trazabilidad y control. Vol 11, núm.3.sep-dic 2013 [consultado 4 Nov 2014]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_errores_mediacion/documents/arxius/bem_v11_n3e.pdf.