



ORIGINALES

Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos

María de la Paz Pacheco Ramos¹, Ainhoa Elisa Arenaza Peña¹, Alejandro Santiago Perez¹, Cristina Bilbao Gómez-Martino², María Dolores Zamora Barrios¹ y María Lourdes Arias Fernández³

¹Facultativo Adjunto Especialista del Área de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ³Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Describir la implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos en el Servicio de Farmacia y evaluar el valor añadido al proceso farmacoterapéutico.

Método: La implantación se llevó a cabo en Junio 2012 en un hospital de tercer nivel, realizándose en dos períodos: 1-Período de pruebas con la instalación del robot, configuración técnica del equipo, validación de 29 principios activos e integración con el software de prescripción electrónica (9 meses); 2-Período de utilización (22 meses). Se impartieron cursos de formación a farmacéuticos y personal de enfermería. Para su funcionamiento el robot emplea reconocimiento fotográfico, identificación por código de barras y controles gravimétricos, que proporcionaron datos de error cometido por preparación, tolerando $\pm 10\%$ y restringiéndolo, tras un estudio piloto, a un intervalo de tolerancia de $\pm 4\%$. El robot fue programado para reconocer bolsas, infusores, jeringas y viales. El valor añadido se evaluó durante 31 meses con la identificación de los errores de preparación.

Resultados: Se realizaron 11.865 preparaciones en el robot, que correspondieron al 40% del global de antineoplásicos elaborados, de 29 principios activos diferentes. Se identificaron y evitaron errores de dosificación en el 1,12% (n=133) de las preparaciones, que no alcanzaron al paciente al ser identificadas por el robot como preparaciones con desviación negativa (-4%) y ser corregidas manualmente.

Conclusiones: La implantación de un robot en la elaboración de antineoplásicos permite identificar los errores de elaboración y evitar que lleguen al paciente, promoviendo la seguridad y calidad del proceso farmacoterapéutico de antineoplásicos y reduciendo la exposición del manipulador a los mismos.

PALABRAS CLAVE

Robot; Antineoplásicos; Automatización; Preparación; Elaboración; Seguridad; Calidad

Implementation of a robot for the preparation of antineoplastic drugs in the Pharmacy Service

Abstract

Objective: To describe the implementation of a robot for the preparation of antineoplastic drugs in the Pharmacy Service and to be able to analyze the added value to pharmacotherapy.

Methods: The implementation was carried out in June 2012 at a tertiary level Hospital, taking place in two periods: 1- test period with the installation of the robot, with technical configuration of the equipment and validation of 29 active ingredients and the integration of electronic prescribing software with the robot application (9 months). 2- Usage period (22 months). On the other hand, training was given to pharmacists and nurses. The robot uses image recognition, barcode identification and gravimetric controls for proper operation. These checks provide information about the error ratio in the preparation, with a margin of $\pm 10\%$, which after a pilot study was restricted to a range of $\pm 4\%$. The robot was programmed to recognize bags, infusion pumps, syringes and vials. The added value was assessed for 31 months by identifying preparation's errors.

Results: 11,865 preparations were made by the robot, which meant approximately 40% of all antineoplastic prepared from 29 different active ingredients. 1.12% (n=133) of the errors were identified by the robot and therefore didn't reach the patient (negative deviation - 4%). These errors were corrected manually.

Conclusion: The implementation of a robot in the preparation of antineoplastic drugs allows to identify errors therefore preventing them to arrive to the patient. This promotes safety and quality of the process, reducing the exposure to cytotoxic drugs from the manipulator.

KEYWORDS

Robotics; Antineoplastic; Automation; Development; Production; Safety; Quality

Farm Hosp. 2015;39(3):137-146

Farm Hosp. 2015;39(3):137-146

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariapaz.pacheco@salud.madrid.org (María de la Paz Pacheco Ramos).

Introducción

Se entiende por manipulación de antineoplásicos un conjunto de operaciones como la preparación de una dosis a partir de una presentación comercial, administración al paciente, eliminación de residuos antineoplásicos y cualquier actuación que implique un potencial contacto directo con el medicamento (limpieza de derrames, limpieza y mantenimiento de la cabina, etc). Los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) hace ya años que han centralizado la preparación de antineoplásicos, en la búsqueda de una mayor calidad y seguridad en el proceso. Desde principios de los 80 se emplean las cabinas de seguridad biológica clase II tipo B o clase III, de flujo laminar vertical. Actualmente, para mejorar la seguridad y calidad del proceso se habla de trazabilidad, control gravimétrico de las preparaciones o robotización^{1,2}.

Existen experiencias en hospitales internacionales de elaboración de mezclas de antineoplásicos con el robot APOTECA®Chemo. En Noviembre 2013, el SFH de la clínica de Cleveland de Ohio publicaba sus resultados con respecto a la implantación satisfactoria de APOTECA®Chemo, resaltando una mejora en seguridad y precisión en su circuito oncológico³. Recientemente, en Abril 2014, el Instituto Científico de Romaña para el Estudio y Tratamiento del Cáncer, en colaboración con Grupo Loccioni (Italia), publicó su experiencia con robot APOTECA®Chemo y concluyó que aporta ventajas respecto a la preparación manual de quimioterapias, no tan sustanciales en precisión, pero sí en calidad y seguridad⁴. La división HumanCare de Grupo Loccioni ha expandido sus robots APOTECA®Chemo por Europa, USA y Japón.

La seguridad en el manejo de antineoplásicos hace referencia a la seguridad del paciente y a la seguridad del trabajador.

Seguridad del paciente

Los errores de medicación⁵ suponen un gran problema a nivel hospitalario por ser una de las principales causas de aparición de eventos adversos que aumentan la morbilidad y los costes⁶. En el caso de los fármacos antineoplásicos los errores pueden provocar un aumento en la toxicidad (con posible desenlace fatal) o una disminución del efecto antitumoral. Se pueden dar errores de prescripción, preparación, validación, dispensación o administración. La causa suele ser una o varias deficiencias en la organización⁷.

Los SFH deben establecer procedimientos normalizados para el manejo seguro de medicamentos de alto riesgo, como los antineoplásicos. Se deben elaborar en un área centralizada de trabajo con los correspondientes requisitos específicos de preparación.

La integración de diferentes tecnologías para mejorar el proceso farmacoterapéutico ya forma parte del presente de los sistemas de Salud y en un futuro será imprescindible.

Ejemplos de nuevas tecnologías para la prevención de errores son: prescripción electrónica, asistencia a la prescripción, identificación con código de barras⁸, bombas inteligentes y robot para la elaboración⁹.

En muchos hospitales de nuestro país se emplean ya de forma rutinaria sistemas de prescripción electrónica asistida, que aportan seguridad. Sin embargo, la automatización de la elaboración de mezclas intravenosas es una tecnología novedosa y de reciente incorporación en la práctica asistencial, que minimiza el riesgo de exposición. La robotización aumenta la seguridad del circuito de elaboración, por lo que la automatización y robotización se están convirtiendo en líneas estratégicas¹⁰ para alcanzar objetivos como: seguridad, control de la toxicidad, identificación correcta, información completa y fiabilidad en los tratamientos. El robot APOTECA®Chemo aporta trazabilidad, reconocimiento por código de barras e información detallada en la etiqueta final del preparado.

Seguridad del trabajador

Para incrementar la seguridad contamos con información sobre estándares de calidad que provienen de organismos como la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (ASHP)¹¹ o el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH)¹².

En el caso de elaboración de mezclas intravenosas de antineoplásicos, perseguimos estándares de calidad¹³ de obligado cumplimiento como: asepsia, ambiente controlado con presión negativa, sistemas de ventilación en cabinas de flujo laminar vertical y filtros HEPA, minimización del riesgo de contaminación, medidas de higiene, equipamiento adecuado del personal (bata, guantes, mascarilla, gorro, calzas), formación, seguridad y precisión en las dosis elaboradas y registro de las operaciones realizadas.

Actualmente, las instituciones sanitarias adquieren cada vez mayor conciencia de la exposición que supone para el trabajador la manipulación de fármacos de riesgo, como los antineoplásicos. Este riesgo ocupacional se evidenció en 1979¹⁴ estudiando muestras de orina de enfermeras que manipulaban citostáticos. Se ha visto, que estableciendo una serie de normas de seguridad en el equipamiento de las zonas de elaboración y de los propios trabajadores se reduce el riesgo de contaminación ocupacional^{15,16}.

La automatización de la elaboración con el robot APOTECA®Chemo evita el contacto directo del personal con los fármacos, ya que se preparan en una zona cerrada, e integra la gestión de residuos^{17,18}, de forma que el trabajador queda protegido.

El robot APOTECA®Chemo (Fig. 1) es un equipo diseñado para elaborar de forma automatizada y en ambiente controlado, mezclas intravenosas de antineoplásicos, de manera que permite la protección del trabajador y disponer de información detallada de cada preparación.

El sistema APOTECA®Chemo se compone del robot en sí y de un ordenador externo provisto del aplicativo software AGP® (Aplicación de Gestión de Preparaciones). El robot dispone de:

1. Zona de carga/descarga: abertura a través de la que se accede a un carrusel automático y giratorio en el que se carga o descarga el material correspondiente a las preparaciones. Las operaciones de carga y descarga se dirigen mediante un display que muestra las imágenes del material en cuestión e indica la posición precisa.
2. Lector manual de código de barras.
3. Zona de depósito: contiene, además del carrusel, un lector de código de barras fijo integrado en la pared. Permite identificar de modo inequívoco el contenedor final donde va cada preparación. Realiza una lectura tanto en el momento de la carga de material como en la descarga.
4. Carrusel: formado por 9 sectores. En cada uno de los sectores puede alojar 3 jeringas (5 mL, 20 mL, 50 mL), una aguja con capuchón, una bolsa de suero o infusor y 3 viales. En todas las posiciones existen detectores de presencia.
5. Sistema de reconocimiento: formado por una tele-cámara lineal, un sistema de iluminación y un plato giratorio, que permite identificar las etiquetas de los viales antes de que pasen a la zona de preparación.
6. Zona de elaboración: alberga el brazo robótico, las zonas de aparcamiento de viales, el dosificador, la bomba de succión, la balanza de precisión y el agitador para reconstitución de fármacos en polvo liofilizado. En esta zona se prepara la quimioterapia, realizando acciones de dosificación, reconstitución, aspiración, inyección o entrega. Terminada la preparación, el robot la sitúa en el carrusel para su descarga.
7. Brazo robótico: se trata de un robot antropomorfo a 6 ejes provisto de una pinza eléctrica a movimientos paralelos.
8. Dosificador: ejecuta las operaciones de aspiración e inyección de fármaco o solución empleando jeringas de 5 mL, 20 mL o 50 mL.
9. Zona de residuos: contiene el sistema cerrado para la gestión automática de contenedor de residuos, que es rígido, extraíble y provisto de tapa a cierre hermético.
10. Sistema de tratamiento del aire: dispone de un filtro principal HEPA H14 (parte inferior de la zona de preparación), además de otros 4 filtros y un sexto para el tratamiento del aire dirigido a la zona de descarga.

Todos los procedimientos que se realizan en el robot son automáticos, como por ejemplo: descargar viales, realizar la limpieza del equipo o ejecutar un ciclo de luz ultravioleta. Desde la Aplicación de Gestión de Preparaciones (AGP, instalado en un equipo informático externo) se gestiona el envío de preparaciones al robot. Los

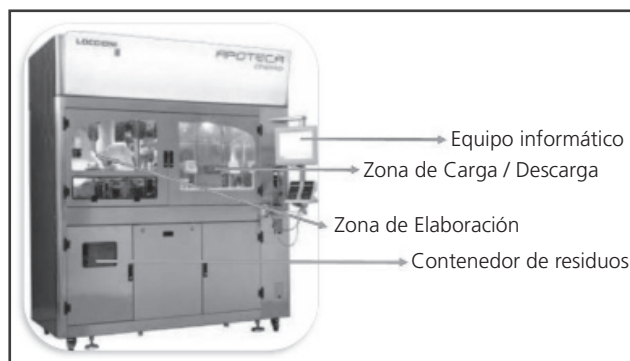


Figura 1. Imagen del robot APOTECA®Chemo, con identificación de las diferentes zonas de trabajo.

procedimientos que se realizan en el robot de carga y descarga de material vienen dirigidos por el software del equipo informático anexo al robot (que no es AGP, sino que pertenece a la estructura de APOTECA®Chemo). Se dispone de trazabilidad de todos los pasos que el robot realiza durante la elaboración de las preparaciones. Se puede listar fármacos y fungibles con que comienza a trabajar, volúmenes exactos que retira de sueros y viales y volumen final de fármaco que se dosifica. Registra también información de preparaciones por paciente y distingue ciclos de reconstitución, preparaciones válidas y no válidas. Esto ofrece ventajas como seguridad, disponibilidad de información detallada y registro de errores. El software dispone de un panel de rendimiento para obtener estadísticas de actividad y calidad, e informes por fármacos, usuarios o fecha.

La hipótesis que se plantea es que la integración de la prescripción electrónica junto al proyecto de robotización en la elaboración de antineoplásicos puede disminuir la incidencia de errores de medicación aportando mejoras en seguridad, calidad y trazabilidad de las preparaciones.

Objetivo

Describir la implantación de un robot para elaboración automática de antineoplásicos en el Servicio de Farmacia como experiencia pionera en España y evaluar su valor añadido al proceso farmacoterapéutico.

Métodos

En Junio de 2012 se instaló el robot APOTECA®Chemo (LoccioniHumancare®, Ancona, Italia) en el SFH, a través del distribuidor en España (Palex Medical®, Sant-Cugat del Vallès, Barcelona), como sistema automatizado en la preparación de antineoplásicos tras estudiar los mecanismos de seguridad que podría aportar en el proceso farmacoterapéutico: reconocimiento fotográfico, identificación por código de barras y controles gravimétricos. El ámbito de utilización del robot fue un hospi-

tal de tercer nivel donde en el año 2014 se atendieron 34.000 consultas en Oncología Médica, y en el Hospital de Día Oncológico una media de 1.200 pacientes al mes.

El tiempo de estudio fue de 31 meses, diferenciándose 2 periodos:

1. Periodo de pruebas (junio 2012-febrero 2013, 9 meses): instalación del robot (software AGP®) con configuración técnica del equipo, validación de 29 principios activos e integración con el software de prescripción electrónica (Farmatools®: Dominion Tecnologías de la Información®, Madrid).
2. Periodo de utilización (marzo 2013-diciembre 2104, 22 meses).

Se incluyeron las preparaciones de los tratamientos antineoplásicos que disponían de prescripción electrónica (Servicio de Oncología para pacientes atendidos en Hospital de Día de lunes a viernes y pacientes ingresados). Se evaluó el valor añadido durante 31 meses desde la implantación del robot, según los errores de preparación identificados previamente a su dispensación para la

administración. Con la implantación del robot se siguieron los procedimientos de trabajo establecidos previamente: validación del protocolo, indicación, fármacos, dosis, vía, frecuencia y pauta diaria.

Para que el robot identificase una preparación como válida se tenían que verificar diversos controles: suero correcto (control por código de barras), viales correctos (reconocimiento de altura y de imagen), diferencia de peso al inicio y al final de la preparación en el rango esperado según dosis solicitada. Los errores por sueros o viales incorrectos fueron detectados y corregidos antes de comenzar la propia elaboración. Por defecto, el robot fue configurado para identificar como preparaciones no válidas aquéllas que se hallaran fuera del rango $\pm 10\%$ ¹⁹, que las devolvió directamente como "preparación fallida". No obstante, se decidió ser más restrictivos y restringir el margen de error estableciendo una tolerancia de $\pm 4\%$. Para definir este margen, se realizó un estudio piloto (Tabla 1) con 25 preparaciones elaboradas manualmente en cabina de seguridad biológica y pesadas al inicio y al final de la preparación en la misma balanza

Tabla 1. Resultados del estudio piloto para establecer el rango de tolerancia de $\pm 4\%$.

	Fármaco	Dosis (mg)	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Peso dosis (g)	Densidad Fármaco (g/mL)	C (mg/mL)	Dosis prescrita (mL)	Peso dosis prescrita (g)	Delta (g)	Error (%)
1	Etoposido	120	588,62	594,87	6,25	1,032	20	6	6,192	0,058	0,94%
2	Etoposido	120	577,83	583,96	6,13	1,032	20	6	6,192	-0,062	-1,00%
3	PaclitaxelAlbúm	160	62,82	95,17	32,35	1,013	5	32	32,416	-0,066	-0,20%
4	Etoposido	195,36	582,92	592,59	9,67	1,032	20	9,768	10,080576	-0,41058	-4,07%
5	Etoposido	200	581,43	591,44	10,01	1,032	20	10	10,32	-0,31	-3,00%
6	Etoposido	214,1	581,21	592,06	10,85	1,032	20	10,705	11,04756	-0,19756	-1,79%
7	Etoposido	223,2	580,64	591,91	11,27	1,032	20	11,16	11,51712	-0,24712	-2,15%
8	Gemcitabina	1868	544,67	593,18	48,51	1,015	38	49,157894	49,895263	-1,38526	-2,78%
9	Docetaxel	135	323,5	329,64	6,14	0,95	20	6,75	6,4125	-0,2725	-4,25%
10	PaclitaxelAlbúm	147,4	62,3	92,17	29,87	1,013	5	29,48	29,86324	0,00676	0,02%
11	Gemcitabina	1474	557,35	595,65	38,3	1,015	38	38,789473	39,371315	-1,07132	-2,72%
12	Paclitaxel	133	308,82	329,44	20,62	0,93	6	22,166666	20,615	0,005	0,02%
13	Oxaliplatino	145,95	303,27	332,22	28,95	1	5	29,19	29,19	-0,24	-0,82%
14	Irinotecan	296,82	315,71	330,35	14,64	1,02	20	14,841	15,13782	-0,49782	-3,29%
15	Paclitaxel	125	309,09	327,77	18,68	0,93	6	20,833333	19,375	-0,695	-3,59%
16	Cisplatino	112	982,88	1092,09	109,21	1,005	1	112	112,56	-3,35	-2,98%
17	Gemcitabina	1250	561,39	593,64	32,25	1,015	38	32,894736	33,388157	-1,13816	-3,41%
18	Carboplatino	500	282,51	332,37	49,86	1,009	10	50	50,45	-0,59	-1,17%
19	Ciclofosfamida	1200	531,8	592,11	60,31	1,011	20	60	60,66	-0,35	-0,58%
20	Doxorubicina	40	99,25	119,16	19,91	1,004	2	20	20,08	-0,17	-0,85%
21	Oxaliplatino	164	300,35	332,68	32,33	1	5	32,8	32,8	-0,47	-1,43%
22	Trastuzumab	425	301,94	321,55	19,61	1,011	21	20,238095	20,460714	-0,85071	-4,16%
23	Irinotecan	253,26	318,71	331,5	12,79	1,02	20	12,663	12,91626	-0,12626	-0,98%
24	Doxorubicina	75	134,45	171,51	37,06	1,004	2	37,5	37,65	-0,59	-1,57%
25	Ciclofosfamida	1125	273,25	328,01	54,76	1,011	20	56,25	56,86875	-2,10875	-3,71%

del robot. Sólo 3 de las 25 preparaciones realizadas, sobrepasaron el margen de error $\pm 4\%$. Si la preparación presentaba un error mayor de -4% se corregía de forma manual añadiendo el volumen correspondiente a la diferencia de dosis que fuera necesaria. Si el error era por exceso, dichas preparaciones se desechaban.

Resultados

Período de pruebas

Previo a la instalación, se requirió adaptar el espacio físico para ubicar el robot en la zona de preparación, que duró 20 días, lo que implicó acondicionar y trasladar la preparación de antineoplásicos a otro lugar durante dicho tiempo de acondicionamiento.

El robot requirió configuración y puesta a punto con la conformidad en cuanto a varias directivas que hacen referencia a la propia máquina, tensión, compatibilidad electromagnética, cabinas de seguridad, emisiones, filtros HEPA y requisitos de limpieza. La filtración del aire para la preparación se certificó conforme a la norma EN ISO14644-1 (test de cuenta de partículas)¹⁷.

Además, fue preciso parametrización de las características físico-químicas y otros aspectos de los fármacos (dosis, volumen, concentración, densidad, peso, formato de la etiqueta para reconocimiento fotográfico, medidas de anchura y altura para posicionamiento del vial en las distintas áreas del robot y exactitud del manejo por parte del brazo robótico), siendo 29 principios activos los aptos para ser preparados en el robot, correspondientes a 47 presentaciones comerciales: Bendamustina (MundipharmaPharmaceuticals S.L. Madrid), Bevacizumab (Roche Farma S.A. Madrid), Carboplatino (AccordHealthcare y TevaPharma Madrid), Ciclofosfamida (Baxter S.L. Madrid), Cisplatino (Pfizer S.L.U. Madrid), Citarabina (AccordHealthcare), Docetaxel (Actavis Spain S.A. Madrid, Accord Healthcare y Sanofi Aventis S.A. Barcelona), Doxorubicina (Tedec Meiji-Farma S.A. Madrid), Doxorubicina Liposomal (Janssen-Cilag S.A. Madrid), Dacarbazina (Laboratorios Gebro Pharma S.A. Barcelona), Daunorubicina (Pfizer S.L.U. Madrid), Epirubicina (Teva Pharma Madrid), Etoposido (Teva Pharma S.L.U. Madrid), Fluorouracilo (Accord Healthcare), Gemcitabina (Actavis Spain S.A. Madrid y Hospira España), Idarubicina (Pfizer S.L.U. Madrid), Irinotecan (GP-Pharm S.A. Barcelona, Accord Healthcare y Hospira España), Metotrexato (Pfizer S.L.U. Madrid), Mitomicina (Laboratorios Inibsa S.A. Barcelona), Mitoxantrona (Meda Pharma S.A.U. Madrid), Oxaliplatino (Hospira España, Accord Healthcare y Teva Pharma Madrid), Paclitaxel (Hospira España, Accord Healthcare y Teva Pharma Madrid), Panitumumab (Amgen S.A. Barcelona), Pemetrexed (Lilly S.A. Madrid), Rituximab (Roche Farma S.A. Madrid), Topotecan (Teva Pharma Madrid), Trabectedina (Pharma Mar S.A. Sociedad Unipersonal Madrid), Trastuzumab (Roche Farma S.A. Madrid) y Vinblastina (Stada S.L. Barcelona).

Durante el proceso de puesta a punto, se observó que algunos formatos de vial presentaban menos inconvenientes y eran más adecuados y manejables para su parametrización. Se vió la comodidad de trabajar con las presentaciones de mayor volumen, para dosificar a mayor velocidad.

También se parametrizó el material fungible a utilizar por el robot:

1. Jeringas de 5 mL, 20 mL y 60 mL, pinzas para sujeción de bolsas e infusores, agujas y contenedores de residuos, que proporciona LoccioniHumancare®, Ancona, Italia.
2. Cloruro sódico 0,9% Viaflo de 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL, 1 L, Glucosa 5% Viaflo 250 mL e infusores de 10 mL/h; 5 mL/h; 2 mL/h; 1,5 mL/h, que proporciona Baxter® S.L.

Se impartieron cursos de formación al personal de farmacia y de enfermería. El personal de enfermería tuvo un papel fundamental en la implantación del robot, ya que fue el personal responsable de su manejo rutinario.

Período de utilización

El robot es dirigido a través de AGP®, cuya responsabilidad recayó en el farmacéutico, con uso restringido mediante usuario y contraseña personalizados por profesional. Aunque AGP® permite gestionar las solicitudes de preparación de manera manual por paciente, se realizó su integración con el sistema informático de prescripción electrónica Farmatools®, con el envío automático de toda la información necesaria para realizar la preparación (datos del paciente, fecha de elaboración y de administración, dosis de fármaco y suero, ubicación del hospital donde se va a administrar y estabilidad).

AGP® permite establecer un orden de prioridad en la elaboración en las preparaciones, que resultó interesante para optimizar el trabajo de APOTECA®Chemo cuando se solicitaban de forma sucesiva preparaciones de igual principio activo, con ahorro de material fungible y mayor velocidad del circuito.

La información necesaria para la preparación se visualizó en un equipo informático adjunto al robot. Desde esta pantalla se dirigió todo el trabajo para que enfermería acondicionase los diferentes materiales necesarios según preparación.

Cuando el robot tenía nuevas tareas que realizar, se visualizaba en la pantalla una "lista de carga" de fármacos y fungibles. Los fungibles utilizados como contenedores finales se identificaron con código de barras. De igual manera, cuando el robot finalizaba una preparación se visualizaba la solicitud de descarga y lectura de código de barras para comprobar el porcentaje de error cometido. Si todo era correcto, se generaba una etiqueta final con la información correspondiente a la preparación (datos del paciente y ubicación, fecha de elaboración y de administración, dosis de fármaco y sue-

ro, y estabilidad). Normalmente en los intervalos en los que no había nueva "lista de carga" y no se había finalizado una preparación, el robot no precisó la interacción del usuario, excepto cuando se trataba de fármacos en polvo liofilizado para reconstituir. En este caso, el robot, tras la introducción del solvente y agitación, muestra el vial para que el usuario verifique una adecuada disolución o solicite un nuevo ciclo de agitación.

Cada día, al finalizar el trabajo con el robot, se realizó un procedimiento de limpieza con alcohol 70°, seguido de un ciclo programado de luz ultravioleta.

Mediante el AGP, en todo momento el farmacéutico pudo consultar en qué punto del proceso de elaboración se encontraba cada preparación.

La integración informática de AGP® con Farmatools® gestionó los consumos en tiempo real.

Robot para la preparación como valor añadido al proceso farmacoterapéutico

Desde la implantación del robot en Junio 2012, se elaboraron 11.865 preparaciones (223 preparaciones en el período de pruebas y 11.642 preparaciones en el período de utilización), mostrándose la evolución del número de preparaciones realizadas durante los 31 meses (Fig. 2), que supusieron aproximadamente un 40% del global de antineoplásicos que se elaboraron para el Hospital de Día Oncológico. Los tratamientos que no se incluyeron en el estudio, se realizaron en dos cabinas de flujo laminar vertical donde se trabajó de forma manual.

El rendimiento del robot se midió con el número de preparaciones que se prepararon mensualmente (Fig. 2 y Fig. 3).

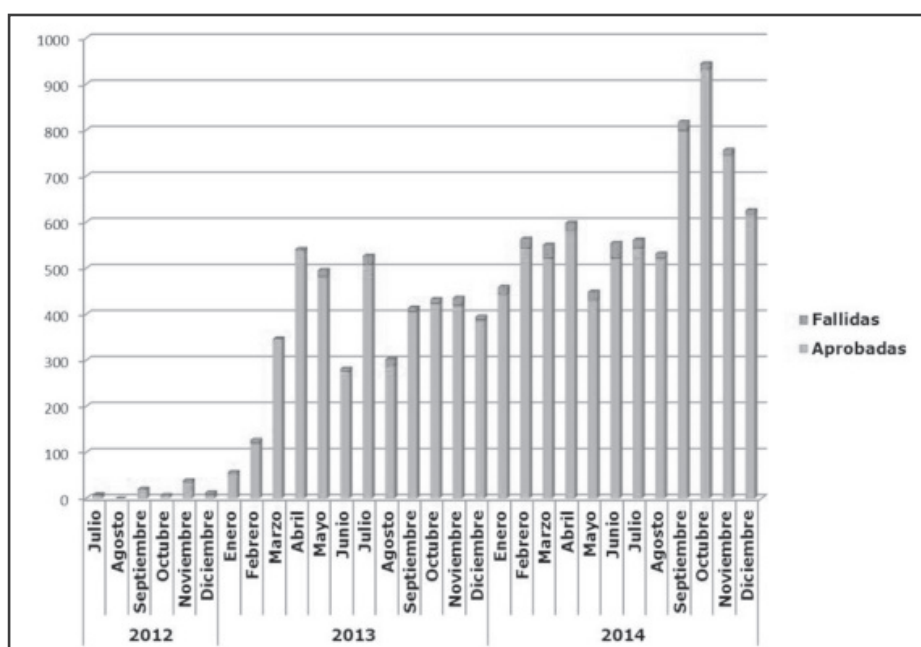


Figura 2. Evolución de las preparaciones realizadas durante el tiempo de estudio.

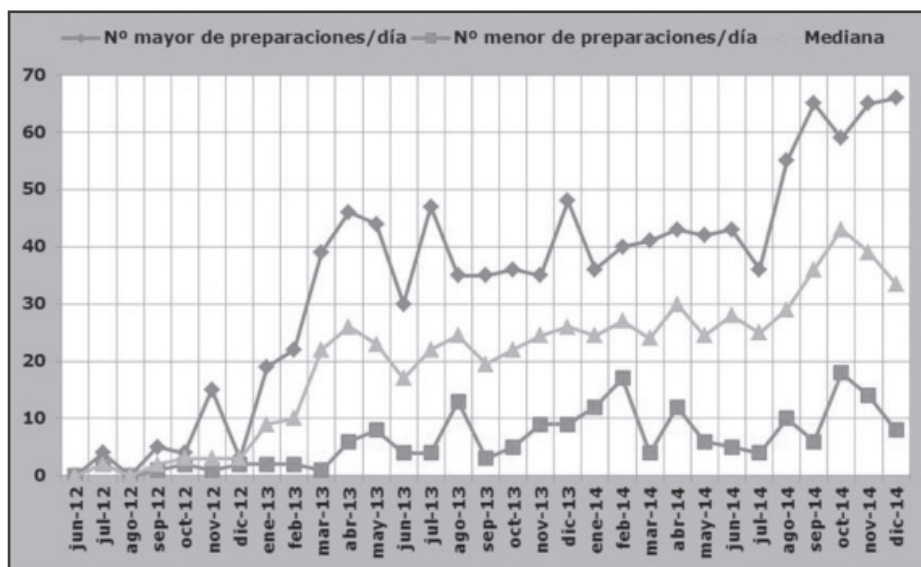


Figura 3. Rendimiento: evolución del número de preparaciones, mayor y menor número de preparaciones diarias por mes y mediana.

El tiempo medio en realizar una preparación fue de 5 min. 43 s. (1 min. 34 s. – 47 min. 26 s. IC 95%). Se observaron diferentes tiempos de elaboración intergrupos:

- a. Presentaciones en polvo liofilizado a reconstituir: por ejemplo en las reconstituciones de mitomicina: 5 min. 42 s. (1 min. 34 s. – 29 min. 55 s. IC 95%).
- b. Preparaciones con dosis de gran volumen, ya que el dosificador de APOTECA®Chemo está diseñado para jeringas con capacidad máxima de 50 mL. Si el volumen que se precisa de fármaco es mayor de 50 mL habrá que dosificar repetidas veces con las respectivas pesadas. Por ejemplo, cisplatino en tiempo medio de 9 min. 6 s. (3 min. 12 s. – 16 min. 53 s. IC95%).

- c. Infusores: el volumen de suero salino fisiológico (SSF) que hay que añadir a los infusores supera los 200 mL, lo que supone un mínimo de 4 inyecciones de suero más la dosis del fármaco, con las respectivas pesadas. Se prepararon 12 infusores de fluorouracilo, cuyo tiempo medio de preparación fue de 19 min. 49 s. (17 min. 32 s. – 31 min. IC95%).

AGP® proporcionó información sobre el control gravimétrico con la precisión de las dosis preparadas. Dicha información se obtuvo en tiempo real en el momento de la preparación y los datos quedaron archivados para su posterior explotación (Tabla 2).

Tabla 2. Control gravimétrico realizado con APOTECA®Chemo

Fármaco	Periodo de PRUEBA (Hasta 25 Febrero 2013)					Periodo de UTILIZACIÓN (Desde 25 Febrero 2013 en adelante)				
	Total (N)	Preparaciones FALLIDAS		% ERROR		Total (N)	Preparaciones FALLIDAS		% ERROR	
		n	%	Media	Rango		n	%	Media	Rango
BENDAMUSTINA	0	0	0,00%	-	-	2	0	0,00%	-0,11	-0,47 a +0,05
BEVACIZUMAB	20	0	0,00%	0,93	-1,29 a +2,39	1151	30	2,60%	-0,49	-4,62 a +1,77
CARBOPLATINO	17	2	11,76%	0,06	-1,86 a +1,24	1775	39	2,19%	-0,21	-5,06 a +1,95
CICLOFOSFAMIDA	3	0	0,00%	-0,49	-1,73 a 0	160	4	2,50%	-0,88	-4,83 a +1,2
CISPLATINO	13	2	15,40%	-0,57	-3,22 a +0,72	690	46	6,66%	-0,37	-5,86 a +1,81
CITARABINA	0	0	0,00%	-	-	2	0	0,00%	-0,16	-1,33 a +1,01
DACARBAZINA	2	0	0,00%	-0,11	-0,24 a 0	0	0	0,00%	-	-
DAUNOBLASTINA	0	0	0,00%	-	-	1	0	0,00%	-0,93	-0,93 a -0,93
DOCETAXEL	5	1	20,00%	-1,7	-2,41 a +0,23	942	31	3,29%	-1,08	-6,38 a +2,96
DOXORUBICINA	2	0	0,00%	-2,65	-3,04 a -2,26	266	8	3,00%	-1,21	-4,39 a +2,09
DOXORUBICINA LIPOSOMAL	1	0	0,00%	-2,54	-2,54 a -2,54	260	5	1,92%	-1,46	-4,39 a 0
EPIRUBICINA	0	0	0,00%	-	-	4	0	0,00%	-1,01	-2,58 a -0,04
ETOPOSIDO	4	1	25,00%	-2,97	-4,89 a -2,29	1	0	0,00%	-2,05	-2,05 a -2,05
FLUOROURACILO	17	4	23,50%	1,97	-0,36 a +3,85	53	5	9,43%	2,14	-1,69 a +4,64
GEMCITABINA	35	7	20,00%	0,2	-2,21 a +0,71	1523	50	3,28%	0,09	-4,1 a +2,02
IDARUBICINA	0	0	0,00%	-	-	1	0	0,00%	-2,2	-2,20 a -2,20
IRINOTECAN	27	2	7,40%	-0,89	-2,73 a +2,04	1386	39	2,81%	-0,39	-4,30 a +2,63
METOTREXATO	0	0	0,00%	-	-	4	1	25,00%	-2,27	-2,27 a 0
MITOMICINA	35	0	0,00%	-0,53	-3,61 a +2,44	693	3	0,43%	-0,18	-7,39 a +1,39
MITOXANTRONA	0	0	0,00%	-	-	1	0	0,00%	-4,33	-4,33 a -4,33
OXALIPLATINO	13	2	15,40%	-0,63	-2,35 a +0,39	863	19	2,20%	-0,11	-6,55 a +2,13
PACLITAXEL	14	1	7,14%	-1,63	-3,42 a -0,54	1540	36	2,33%	-0,94	-4,98 a +2,04
PANITUMUMAB	1	0	0,00%	-2,84	-2,84 a -2,84	0	0	0,00%	-	-
PEMETREXED	3	0	0,00%	-0,29	-0,84 a 0	0	0	0,00%	-	-
RITUXIMAB	3	0	0,00%	0,03	-0,41 a +0,23	0	0	0,00%	-	-
TOPOTECAN	2	0	0,00%	-0,7	-1,31 a -0,09	0	0	0,00%	-	-
TRABECTEDINA	1	0	0,00%	-2,38	-2,38 a -2,38	0	0	0,00%	-	-
TRASTUZUMAB	3	0	0,00%	-0,71	-1,75 a 0	324	10	3,08%	-1,55	-6,01 a +0,49
VINBLASTINA	2	0	0,00%	-0,5	-1,51 a 0	0	0	0,00%	-	-
TOTAL	223	22	9,86%	-0,85		11642	326	2,44%	-0,89	

N=número de preparaciones incluidas en el estudio; n=número de preparaciones fallidas.

El robot identificó 133 preparaciones (1,12%) que fueron corregidas manualmente y reutilizadas, ya que superaban más del 4% de error en dosificación con desviación negativa. Sólo se desechó una preparación (Fluorouracilo, en Septiembre 2014) que presentó un error de 4,64% (desviación positiva).

Realizando un compendio de los diferentes errores, durante el período de pruebas obtuvimos 22 preparaciones fallidas (9,86%) y 326 (2,44%) en el período real. Estas preparaciones no llegaron a finalizarse en el robot por incidencias en la elaboración.

Discusión

Hace muchos años que existen medidas estandarizadas para la elaboración de antineoplásicos promoviendo la seguridad de la preparación y disminuyendo los riesgos de la manipulación, pero incluso utilizando todas estas medidas, podremos encontrar contaminación ambiental y trazas de antineoplásicos en el entorno de elaboración²⁰⁻²³. De hecho se definen zonas de mayor posibilidad de contaminación, como son: el suelo frente a las cabinas, las tapaderas de los contenedores de residuos y la zona por donde se abre la puerta de las neveras, entre otras²³.

Otros estudios^{24,25} han puesto de manifiesto que el empleo de sistemas con dispositivos cerrados para elaboración de quimioterapias (en concreto con ciclofosfamida), disminuye la contaminación ambiental y por tanto la exposición ocupacional.

En cuanto al circuito global del manejo de antineoplásicos, en 2009 se realizó un estudio²⁶ en un hospital parisino en el que identificaron 39 puntos críticos de control, 11 de ellos de elevada importancia o con alto índice de riesgo: prescripción, validación farmacéutica, selección de fármaco y suero, descontaminación, preparado del material fungible, hoja de preparación, esterilización, elaboración en cabina de seguridad biológica, validación de esterilización, control fisicoquímico y reparto.

La implementación de alta tecnología en el proceso de elaboración de fármacos tiene la finalidad de aumentar la calidad y seguridad del circuito, esto hace que en los SFH se produzcan cambios logísticos en el proceso, y que los farmacéuticos y enfermeros experimenten un cambio de mentalidad, cobrando importancia una serie de conocimientos técnicos para un mejor uso de los sistemas de información y mayor calidad en la atención al paciente.

APOTECA®Chemo no es el primer robot para elaboración de mezclas intravenosas que apareció en el mercado. Algunos ejemplos previos²⁷ son IntelliFill, RIVA y CytoCare.

La robotización de la elaboración nos ha aportado ventajas en cuanto a identificación inequívoca de viales y control gravimétrico. El robot no desechó los viales hasta finalizar su contenido, de manera que un mismo

vial se empleó en diferentes preparaciones de un mismo fármaco.

Comparando nuestra experiencia con la publicada por la clínica de Cleveland de Ohio en 2013³, los resultados son parecidos, aunque ellos analizan un periodo de 13 meses. En su caso, de 7.384 preparaciones, sólo 85 (1,2%) presentaron un error superior a $\pm 4\%$, que se corrigieron en la cabina de seguridad biológica.

En comparación con la experiencia publicada por el Instituto Científico de Romaña para el Estudio y Tratamiento del Cáncer en colaboración con Grupo Loccioni en 2014⁴, sus resultados corresponden a un periodo de 4 meses y experiencia con 10 fármacos. De 681 preparaciones realizadas de forma manual (n=333) y automatizada (n=348), 17 presentaron un error superior a $\pm 5\%$ y 1 superior a $\pm 10\%$. Es decir, 2,6% de las preparaciones presentaron un error fuera de rango.

Si comparamos nuestra experiencia con la publicada por el Hospital Universitario de Ancona (Italia) en 2012²⁸, los resultados son similares, siendo ellos los pioneros en la experiencia con APOTECA®Chemo. En su caso, de 1.509 preparaciones, sólo 16 (1,1%) presentaron un error superior a $\pm 10\%$, que se corrigieron en la cabina de seguridad biológica. El error medio fue de 0,8% con desviación estándar de 1,7%.

El robot presenta limitaciones. Conociendo la forma en que el robot organiza su esquema de trabajo, se podría mejorar el rendimiento del número de preparaciones a elaborar. Un ejemplo sería identificar los fármacos con difícil reconstitución y realizar esta tarea con anterioridad, dentro de un período de estabilidad aceptable, para que cuando el robot vaya a elaborar la preparación trabaje ya con viales reconstituidos. La labor del farmacéutico es optimizar dicho esquema para no ralentizar la llegada de las preparaciones al Hospital de Día Oncológico. Por otro lado, si se agrupan preparaciones del mismo fármaco se mejora la velocidad de producción y se reduce el volumen de fármacos antineoplásicos que se desecha.

Gracias al análisis de actividad realizada en el robot y los recursos disponibles, se ha llevado a cabo un proyecto para mejorar el rendimiento de APOTECA®Chemo. Una óptima organización del SFH y de los recursos humanos ha permitido que el robot funcione durante más horas al día (mínimo 10 horas/día), lo que ha requerido formación de nuevo personal (farmacéuticos y enfermería) y organización de la programación de quimioterapia con las agendas del Hospital de Día.

APOTECA®Chemo ha supuesto una revolución tecnológica. El SFH valora de forma positiva esta experiencia innovadora y pionera. La automatización de la elaboración de antineoplásicos y su integración con la prescripción electrónica se convierten en elementos clave en la calidad y seguridad del circuito oncológico. Una de las grandes ventajas de esta apuesta tecnológica es la trazabilidad que proporciona, mostrando información deta-

llada de cada preparación en tiempo real y almacenando los datos para ser consultados posteriormente. Los controles que presenta el sistema garantizan el correcto manejo de las preparaciones e informan de la precisión de las dosis. También se valora la minimización del riesgo de exposición ocupacional, quedando el trabajador protegido de la zona de elaboración y del contacto con residuos. Actualmente, nuestro hospital es el único en España que cuenta con este equipo, aunque la robotización tiende a convertirse en imprescindible en los SFH, y en un objetivo institucional presente y futuro en el mundo sanitario.

Conclusión

La implantación de un robot en la elaboración de antineoplásicos permite identificar errores de preparación y evitar que lleguen al paciente, promover la seguridad y calidad del proceso farmacoterapéutico de antineoplásicos y reducir la exposición del manipulador a los mismos.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al fabricante Loccioni Humancare, Ancona, Italia, al Servicio de Farmacia del Ospedali Riuniti, Ancona, Italia y al distribuidor en España Palex Medical, Sant Cugat del Vallès, Barcelona. Muy en especial a Jaime Cabañas Hernández, técnico de Palex, que ha llevado a cabo toda la configuración y mantenimiento del equipo.

Bibliografía

- Pérez Ricart A, Mestre Galofré L, Fariols Danés A, Carreras, Soler MJ, Renedo Miró B, Martínez Cutillas J. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. "Control de producción cualitativo-cuantitativo y trazabilidad en la preparación de citostáticos". 58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga, Octubre 2013.
- Natalia Creus. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona. Trazabilidad y control de calidad de la preparación y administración de tratamientos de quimioterapia. 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española Farmacia Hospitalaria, Madrid, 2010.
- Yanis AW, Knowler SJ. Implementation of an i.e.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Nov 15; 70(22):2030-7.
- Masini C, Nanni O, Antaridi S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, Minguzzi M, Altini M. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health Syst Pharm.* 2014 Apr 1;71(7):579-85.
- Hanuscak TL, Szeinbach SL, Seoane-Vazquez E, Reichert BJ, McCluskey CF. Evaluation of causes and frequency of medication errors during information technology downtime. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(12): 1119-24.
- Ranchon F, Salles G, Späth HM, Schwieritz V, Vantard N, Parat S, Broussais F, You B, Tartas S, Souquet PJ, Dussart C, Hein E, Freyer G, Rioufol C. Chemotherapeutic errors in hospitalized cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer* 2011; 11:478.
- Godoy M. Línea estratégica 3: seguridad. *Farm Hosp.* 2011; 35(Supl 1):33-37.
- Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A, Levzion-Korach O, Moniz T, Rothschild JM, Kachalia AB, Hayes J, Churchill WW, Lipsitz S, Whittemore AD, Bates DW, Gandhi TK. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* 2010; 362:1698-707.
- Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong S, Sylvester KW, Chesnick MA, Burdick E, Wien MF, Cotugno MC, Bates DW, Rothschild JM. Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs. *Journal of Oncology Practice* 2012;8 Issue 6:344-349.
- Arce Valladares J., Arenaza Peña A., Barrueco Fernández N., Cabrerizo Escribano E., Colás Jiménez V., Diez Viñas V., Duro Perales E., Duro Perales N., González Contreras F., Martínez de Aramayona López M.J., Mendoza Rodríguez A., Muedra Sánchez M., Otero Dorrego C., Sánchez-Uriz M.A., Valle Robles M. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. 2014.
- ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2002; 59: 1648-68.
- USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. 2004. Disponible en: <http://www.exposurecontrol.nl/publications/NIOSH2004.pdf> (acceso 28 de Febrero 2014).
- Boletín Oficial del Estado. Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados. BOE núm. 181, de 29/07/2011. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/07/29/pdfs/BOE-A-2011-13046.pdf> (acceso 8 de Septiembre 2014).
- Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctuation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res* 1981; 85:236-7.
- González A, López-Montenegro MA, Albert A, Martínez MA, Porta B, Jiménez NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012; 36(5):368-373.
- Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *Ann. Occup. Hyg* 2013; 57 No. 2:240-250.
- Hartvig, et al. Sampling Plan for Cleanroom Classification with respect to Airborne Particles, *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences* 2011; 16(I).
- Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa N. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. *YakugakuZasshi* 2010; 130(6):903-910.
- Kastango ES, Bradshaw BD. USP chapter 797: Establishing a practice standard for compounding sterile preparations in pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61:1928-38.
- Bussièeres JF, Tanguav C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm* 2012;65(6):428-435.
- Yoshida J, Tei G, Mochizuki Ch, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann. Occup. Hyg* 2009;53 No. 2:153-160.
- Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heine mann A, Eickmann U. Application and assesment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies-The MEWIP Project. *Ann. Occup. Hyg.* 2013;57(4):444-455.
- Pretty J, Connor T, Spasojevic I, Kurtz K, McLaurin J, B'Hymer C, Debord DG. Sampling and mass spectrometric analytical methods

- for five antineoplastic drugs in the healthcare environment. *J Oncol Pharm Practice* 2010; 18(1): 23-36.
24. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springer-Plus* 2013; 2:273.
 25. Zock MD, Soefje S, Rickabaugh K. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. *J Oncol Pharm Practice* 2010;17(1):49-54.
 26. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, Maestroni ML, Havard L, Prognon P. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *International Journal for Quality in Health Care* 2009;21(1):44-50.
 27. Fox BI, Felkey BG. Automated intravenous preparation: robots for the pharmacy. *Hospital Pharmacy* 2009; 44(3):255-256,264.
 28. Palma E, Bufarini C. Robot-assisted preparation of oncology drugs: The role of nurses. *International Journal of Pharmaceutics* 2012; 439: 286-288.