



**Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud  
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**TESIS**

**“CALIDAD AMBIENTAL EN LA ELABORACIÓN DE  
MEDICAMENTOS”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**BACHILLER: OSORIO ARIAS DE RODRIGUEZ, Estefany  
Milagros.**

**ASESORA: Blga. MSc. MALLQUI BRITO, Ethel Vania**

**LIMA – PERÚ  
2016**

## **DEDICATORIA**

A mi esposo Moises, por su amor y paciencia incondicional, a mis padres Jhony y Maria, cuyo amor, ejemplo y confianza me impulsaron a esforzarme cada día y a mis hermanos Edwin y Diana quiero decirles que cuando se quiere, se puede.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios todo poderoso quien me regala la sabiduría para poder lograr esta meta, a mi familia y a mi asesora Blga. MSc. Mallqui Brito Vania por su apoyo y dedicación a sus alumnos.

**La recompensa del trabajo bien hecho es la oportunidad de  
hacer más trabajo bien hecho.  
Jonas Edward Salk**

## RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud sobre especificación de preparaciones farmacéuticas, la carga microbiana presente en el ambiente, clasificada como clase B, deben de ser menor a  $5\text{UFC}/40\text{cm}^2/1\text{hora}$ , al exceder el límite recomendado en el ambiente estos microorganismos podrían contaminar los medicamentos.

El objetivo de la investigación fue determinar la presencia de aerobios mesófilos, mohos y levaduras en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto 2016, siendo el método científico, descriptivo, cuantitativo e inductivo, los resultados obtenidos para aerobios mesófilos resultaron contaminados, concluyendo que la presencia de aerobios mesófilos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen no es aceptable, debido a que los resultados no están dentro de los límites permisibles indicados por la normativa de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la USP (Farmacopea de Estados Unidos), a excepción de los mohos y levaduras.

**Palabras claves:** aire; placas Petrifilm; microorganismos; aerobios mesófilos; mohos y levaduras.

## ABSTRAC

According to the World Health Organization on specification of pharmaceutical preparations, the microbial load in the environment, classified as grade B, must be less than 5UFC / 40cm<sup>2</sup> / 1hour, to exceed the recommended environmental limit these microorganisms could contaminate medicines.

The aim of the research was to determine the presence of aerobic mesophilic bacteria, molds and yeasts in the environment of Pharmacy Production of Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital, in August 2016, being the scientific, descriptive, quantitative and inductive method, the results obtained for aerobic mesophilic bacteria They were contaminated, concluding that the presence of aerobic mesophilic bacteria in the environment of Pharmacy Production Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital is not acceptable, because the results are not within the permissible limits specified by the regulations of the WHO (World Health Organization Health) and USP (United States Pharmacopoeia), except for the mold and yeast.

**Keywords:** air; Petrifilm plates; microorganisms; aerobic mesophilic; molds and yeasts.

## ÍNDICE

|                         | Pág. |
|-------------------------|------|
| CARÁTULA .....          | i    |
| DEDICATORIA .....       | ii   |
| AGRADECIMIENTO .....    | ii   |
| RESUMEN .....           | v    |
| ABSTRACT .....          | vi   |
| ÍNDICE DE TABLAS .....  | x    |
| ÍNDICE DE GRAFICO ..... | xi   |
| ÍNDICE DE FIGURA .....  | xii  |
| INTRODUCCIÓN .....      | xiii |

### **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.1 | Descripción de la Realidad Problemática         | 14 |
| 1.2 | Formulación del Problema                        | 15 |
| 1.3 | Objetivos de la Investigación                   | 15 |
|     | 1.3.1 Objetivo General                          | 15 |
|     | 1.3.2 Objetivos Específicos                     | 15 |
| 1.4 | Hipótesis de la Investigación                   | 15 |
|     | 1.4.1 Hipótesis General                         | 15 |
|     | 1.4.2 Hipótesis Secundarias                     | 15 |
| 1.5 | Justificación e Importancia de la Investigación | 16 |
|     | 1.5.1 Justificación de la Investigación         | 16 |
|     | 1.5.2 Importancia de la Investigación           | 17 |

### **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

|     |                                    |    |
|-----|------------------------------------|----|
| 2.1 | Antecedentes de la Investigación   | 18 |
|     | 2.1.1 Antecedentes Nacionales      | 18 |
|     | 2.1.2 Antecedentes Internacionales | 18 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.2 | Bases Teóricas   | 19 |
|     | a. Normas de buenas prácticas de manufactura (BPM) de productos farmacéuticos. | 19 |
|     | b. Calidad del Aire  | 24 |
|     | c. Monitoreo Ambiental   | 27 |
|     | d. Placas Petrifilm  | 31 |
|     | e. Microorganismos   | 31 |

|     |                                |    |
|-----|--------------------------------|----|
| 2.3 | Definición de Términos Básicos | 35 |
|-----|--------------------------------|----|

### **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 3.1 | Tipo de Investigación                           | 37 |
|     | 3.1.1 Método                                    | 37 |
|     | 3.1.2 Técnica                                   | 37 |
|     | 3.1.3 Diseño                                    | 37 |
| 3.2 | Población y Muestreo de la Investigación        | 38 |
|     | 3.2.1 Población                                 | 38 |
|     | 3.2.2 Muestra                                   | 38 |
| 3.3 | Variables e Indicadores                         | 38 |
| 3.4 | Técnicas e Instrumentos de recolección de datos | 38 |
|     | 3.4.1 Técnicas                                  | 38 |
|     | 3.4.2 Instrumentos                              | 40 |

### **CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTREPRETACIÓN DE RESULTADOS**

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 4.1 | Resultados                              | 41 |
| 4.2 | Análisis e Interpretación de Resultados | 44 |



|   |    |
|---|----|
| <b>DISCUSIÓN</b>  | 45 |
| <b>CONCLUSIONES</b>   | 46 |
| <b>RECOMENDACIONES</b>  | 47 |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                               | 48 |
| <b>ANEXOS</b>   | 53 |
| ANEXO N° 1: Matriz de Consistencia.                             | 53 |
| ANEXO N° 2: Ubicación de los puntos críticos.                   | 54 |
| ANEXO N° 3: Procedimiento para la toma de muestras.             | 55 |
| ANEXO N° 4: Toma de muestras del ambiente del área de sólidos.  | 56 |
| ANEXO N° 5: Recuento de aerobios mesófilos en placas Petrifilm. | 57 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   | Pág. |
|---|------|
| TABLA N° 1: Desinfectantes más comunes y su empleo industrial.                    | 23   |
| TABLA N° 2: Límites de contaminación microbiana ambiental.                        | 25   |
| TABLA N° 3: Análisis microbiológico ambiental del área de Farmacia de Producción. | 41   |
| TABLA N° 4: Análisis microbiológico ambiental de aerobios mesófilos.              | 42   |

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

|  | Pág. |
|--|------|
| GRÁFICO N° 1: Diagrama de flujo del análisis microbiológico ambiental.                   | 39   |
| GRÁFICO N° 2: Comparación del crecimiento de aerobios mesófilos en los días de muestreo. | 43   |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  | Pág. |
|--|------|
| FIGURA N° 1: Crecimiento de las aerobios mesófilos en placa Petrifilm. | 32   |
| FIGURA N° 2: Crecimiento de las levaduras en placa Petrifilm.          | 33   |
| FIGURA N° 3: Crecimiento de mohos en placa Petrifilm.                  | 34   |

## INTRODUCCIÓN

Los laboratorios farmacéuticos deben utilizar ambientes microbiológicamente controlados. Ciertos productos, que por sus características propias no toleran un proceso de esterilización final, requieren un procedimiento comprobadamente aséptico para su elaboración <sup>(1)</sup>. El control de partículas se logra operando en áreas clasificadas, las cuales son espacios diseñados para minimizar la introducción, generación y retención de contaminantes. Para ello se requieren sistemas de acondicionamiento y filtración del aire, presiones diferenciales, programas de limpieza y desinfección, vestimenta adecuada, personal entrenado y acciones correctivas inmediatas cuando se exceden los límites de contaminantes permitidos. La clasificación de las áreas, según el destino de las mismas, está vinculada a la cantidad máxima permitida de partículas totales. La BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) establecidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) para productos farmacéuticos estériles clasifica las áreas limpias en clases, según la calidad del aire:

- ❖ Clase A: Es el área para operaciones de alto riesgo como llenado y preparaciones asépticas. Normalmente tales condiciones son provistas por una estación de trabajo de flujo laminar.
- ❖ Clase B: Es el área que rodea a la de clase A en llenado y preparaciones asépticas.
- ❖ Clase C y D: Son las áreas limpias para llevar a cabo los pasos menos críticos de la elaboración de productos farmacéuticos. <sup>(1,2)</sup>

El monitoreo ambiental, requerimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, provee información de la calidad del ambiente durante la manufactura. El estudio fue realizado en un área limpia de clase B que es el área que rodea a la de clase A en llenado y preparaciones asépticas, teniendo como objetivo la evaluación microbiológica del área de sólidos y semisólidos de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2016.

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la Realidad Problemática**

Las infecciones nosocomiales son uno de los problemas más importantes en salud pública, con gran trascendencia económica y social, por ello es necesario conocer la epidemiología y el impacto que estas infecciones tienen en el paciente crítico.

Toda institución nosocomial cuenta con una determinada Farmacia de Producción, siendo cada vez más frecuente que dentro de las normativas de control de calidad se incluya un control microbiológico ambiental y de superficies. La presencia cada vez más frecuente de aerobios mesófilos, mohos y levaduras, en pacientes inmuno deprimidos ha hecho posible que se realice un control de calidad a las diferentes áreas donde se elaboran los productos magistrales.

Siendo las personas una fuente de contaminación, donde liberan gran cantidad de partículas al moverse, toser, estornudar, por exfoliación de la piel, etc. Algunas de estas partículas llevan microorganismos que podrían contaminar el material con el que estamos trabajando.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la OMS considera que si se controla todo el proceso de elaboración incluyendo la desinfección rutinaria, control de la calidad del aire, ausencia de partículas, etiquetado, una prueba con medios de cultivo para garantizar la técnica aséptica al personal que labora, se mejoraría la calidad de los productos elaborados.

Por todo lo expuesto anteriormente, es necesario determinar la calidad microbiológica en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

## **1.2 Formulación del Problema**

¿Presentará contaminación por microorganismos el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto 2016?

## **1.3 Objetivos de la Investigación**

### **1.3.1 Objetivo General**

Determinar la contaminación por microorganismos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto 2016.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

O.E.1.: Determinar la contaminación por aerobios mesófilos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

O.E.2.: Determinar la contaminación por mohos y levaduras en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

## **1.4 Hipótesis de la Investigación**

### **1.4.1 Hipótesis General**

La contaminación por microorganismos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto 2016, es aceptable según los límites indicados por la OMS.

### **1.4.2 Hipótesis Secundarias**

H.S.1: La contaminación por aerobios mesófilos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es aceptable según los límites indicados por la OMS.

H.S.2: La contaminación por mohos y levaduras en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es aceptable según los límites indicados por la OMS.

## **1.5 Justificación e Importancia de la Investigación**

### **1.5.1 Justificación de la Investigación**

El medio ambiente hospitalario contiene numerosos microorganismos y en muchos casos se ha demostrado claramente una relación causa - efecto entre la presencia de microorganismos en este medio y el desarrollo de infección en humanos. El Médico es responsable de los medicamentos que prescribe, pero esto supone una responsabilidad solamente para él con relación a los pacientes a su cargo, la responsabilidad en la elaboración y calidad de los medicamentos es directamente del Químico Farmacéutico.

Siendo el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen un Hospital de 4to nivel y contando con una Farmacia de Producción, es necesario que los medicamentos sean controlados para garantizar su calidad integral.

De lo expuesto se considera indispensable que la Jefatura de Farmacia o el departamento de Microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen realice controles microbiológicos principalmente al ambiente del área de Farmacia de Producción controlando aerobios mesófilos, mohos y levaduras. Asimismo la evaluación de la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos, es decir la Calidad Integral del medicamento debe diseñarse, construirse, controlarse y conservarse.



### **1.5.2 Importancia de la Investigación**

El objetivo de este trabajo es determinar la carga microbiológica ambiental de aerobios mesófilos, mohos y levaduras en el área de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, con el fin de definir los niveles de contaminación, en función del riesgo del producto, siguiendo los criterios establecidos por las normativas para la industria farmacéutica, la USP y la OMS.

Los datos obtenidos del estudio ambiental en Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen nos servirán como referencia para establecer límites propios de alerta y si excedieran tomar acciones correctivas y poner en marcha los métodos de controles microbianos necesarios. Asimismo identificar a los microorganismos que se presentan con más frecuencia permitiendo identificar el origen y tomar acciones necesarias para evitar la contaminación del área, tomando medidas de sanitización correctas y periódicas.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la Investigación

#### 2.1.1 Antecedentes Nacionales

En la siguiente investigación por Vargas Solorzano, Kelly. **Indicadores microbiológicos de calidad ambiental del botadero la Muyuna.2011.** El resultado de los análisis realizados tanto al suelo, aire y agua nos indica que el Botadero la Muyuna y alrededores presentan una baja calidad ambiental, la presencia de bacterias coliformes totales, *Escherichia coli* termotolerante y Fungi, de igual manera cualitativamente reportaron la presencia de patógenos como *Salmonellas*, *Vibrio* y *Pseudomonas*, en el agua, aire y suelo. Nos afirma lo explicado por BARCELO (2000).<sup>(3)</sup>

#### 2.1.2 Antecedentes Internacionales

En la siguiente investigación por Del Carmen de la Rosa, Carlos Ullán. **Calidad microbiológica del aire de una zona limpia en una industria farmacéutica.2016.** Realizaron análisis microbiológico del aire de una zona limpia de envasado aséptico de materias primas en una industria farmacéutica con el fin de determinar los niveles y los tipos de microorganismos presentes. Tomaron 569 muestras en siete puntos de la zona limpia durante 18 meses, mediante los métodos de gravedad e impacto. La media del número de bacterias y hongos obtenidos fueron 2,4 y 2,7 UFC/30 min por el método de gravedad y 13 y 1,1 UFC/ m<sup>3</sup> por el método de impacto, respectivamente. Se han encontrado más muestras con bacterias (51%) que con hongos (33%), predominando los cocos sobre los bacilos y los mohos sobre las levaduras. No se han detectado bacterias Gram negativas. La calidad microbiológica de la zona limpia ha sido elevada ya que todas las muestras han cumplido los límites de clase C y el 32% los de clase A establecidos por la Unión Europea.<sup>(4)</sup>

## 2.2 Bases Teóricas

### a. Normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Productos farmacéuticos.

Considerando las BPM que constituyen un conjunto de normas mínimas para la correcta fabricación de productos farmacéuticos y establecen los estándares que deben ser observados por la industria farmacéutica para la fabricación de sus productos, de manera que puedan satisfacer los criterios de calidad requeridos, a fin de mejorar la salud de la población usuaria.<sup>(1)</sup>

Se controlan y regulan los siguientes puntos:

- Personal adecuadamente calificado y capacitado.
- Infraestructura y espacio apropiados.
- Equipos y servicios adecuados.
- Materiales, contenedores y etiquetas correctas.
- Procedimientos e instrucciones aprobados.
- Almacenamiento y transporte apropiados.
- Personal, laboratorios y equipos suficientes para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la Gerencia de Producción.
- Temperatura.
- Humedad.
- Flujo de aire: velocidad, dirección y distribución en la sala.
- Desinfección.
- Esterilización.<sup>(5)</sup>

- Infraestructura y espacio Apropriado

Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. Todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza, y desinfectantes en su caso. <sup>(1.6)</sup>

Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber zonas difíciles de limpiar, como las puertas deben diseñarse cuidadosamente, por esta razón no son recomendables las puertas correderas. Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos, las conducciones, las cañerías y demás elementos necesarios deberán instalarse de manera que no se creen aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar. <sup>(1)</sup>

Los vestuarios estarán diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes fases de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora, la entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de clase menor en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente la zona, debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación.

Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En las zonas entre las cuales es importante que exista una diferencia de presión deberán instalarse las correspondientes alarmas. Las diferencias de presión se registrarán periódicamente o quedarán documentadas.<sup>(6)</sup>

- La cabina de flujo laminar tiene generalmente los denominados filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air), es el filtro más eficiente conocidos por el hombre, retienen el 99.97 y el 99.999% respectivamente, de partículas tan pequeñas como 0.3  $\mu\text{m}$  y fueron desarrollados por la Comisión Atómica de los EE.UU. durante la segunda guerra mundial, para remover el polvo radioactivo de los ductos de ventilación de las plantas atómicas. Estos filtros se componen de fibras, compuestas por fibra de vidrio y con diámetros entre 0.2 y 0.5  $\mu\text{m}$ , entrelazadas de forma aleatoria y espaciadas entre sí más de 0.3  $\mu\text{m}$ . Los filtros HEPA evitan la propagación de bacterias y virus a través del aire y, por tanto, son muy importantes para prevenir infecciones.<sup>(7)</sup>
- La temperatura que establecen en las Normas Internacionales como la FDA (Food and Drug Administration), fluctúan entre los 20°C – 22°C, la temperatura proporciona un área confortable al personal evitando la transpiración, por lo tanto reduce la generación de partículas y las emisiones respiratorias. La humedad requerida según la FDA (Food and Drug Administration) es de 40% - 50%, este porcentaje de humedad debe proporcionar estabilidad al producto que se manufactura, así como protección al ambiente del personal que evite cualquier tipo de contaminación.<sup>(5)</sup>

- El flujo de aire debe basarse en los requisitos de limpieza y en la disposición de equipos durante el proceso, agrupándose en flujo multidireccional y unidireccional. En el primero el régimen de movimiento de aire es turbulento mientras que en el segundo es laminar.
- Durante la desinfección deberán limpiarse minuciosamente teniendo en cuenta protocolos de limpieza fijados por escrito Si se utilizan desinfectantes, se emplearán más de un tipo. Deberán realizarse controles periódicos para controlar la presencia de microorganismos resistentes al proceso de desinfección.<sup>(8)</sup>

Un desinfectante es un agente químico que destruye o inhibe el crecimiento de los microorganismos, de distinta composición química:

- Sales cuaternarias de amonio.
- Compuestos clorados.
- Compuestos fenólicos.
- Aldehídos.
- Alcoholes.
- Cresoles.
- Metales pesados.

Los desinfectantes de amplio espectro (bactericida, fungicida, virucida) deben destruir bacterias psicrófilas, mesófilas y termófilas, no crear resistencia a microorganismos, además debe posibilitar la desinfección de ambientes y equipos que tengan alto riesgo de contaminación microbiana.<sup>(9)</sup>

No debe ser tóxico, ni corrosivo, no irritante, Gran espectro de acción, rápido efecto, de alta solubilidad, estable a temperaturas elevadas, no debe ser volátil, trabajar en un pH en un rango de 4 a 10, compatible con almidones y carbohidratos, no debe dejar olores ni sabores desagradables. Puede o no requerir enjuague. Debe ser un producto seguro al manejo y con bajo impacto ambiental, tal como se muestra en la tabla N° 1.

**TABLA N° 1.** Desinfectantes más comunes y su empleo industrial.

| DESINFECTANTE  | EMPLEO INDUSTRIAL  |
|--|--|
| Halógenos<br>Hipoclorito<br>Cloro gaseoso<br>Iodóforos | Sistemas de agua<br>Equipos<br>Superficies de trabajo        |
| Cuaternarios de amonio                                 | Equipo<br>Interior de instalaciones<br>Superficie de trabajo |
| Fenol y relacionados                                   | Interior edificios<br>Desinfección de piel                   |
| Alcoholes  | Superficies de trabajo<br>Equipos                            |
| Aldehídos  | Sistema de agua<br>Equipo<br>Áreas del proceso aséptico      |
| Oxido de Etileno                                       | Materia prima y Producto terminado<br>empacado               |

**Fuente:** Elaboración de procedimientos normalizados de trabajos requeridos para el control microbiológico de medicamentos estériles. Universidad Nacional Autónoma de México.

- Esterilización

La esterilización se puede efectuar por medio del calor húmedo o seco, del óxido de etileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente validado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica. Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados.

Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no es conforme a las normas de las Farmacopeas oficiales de referencia o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el proceso de esterilización debe estar de acuerdo a las autorizaciones de fabricación y comercialización.

Entre los métodos de esterilización encontramos:

- Esterilización por calor húmedo.
- Esterilización por calor seco.
- Esterilización por radiación.
- Esterilización por óxido de etileno.<sup>(5)</sup>

## **b. Calidad del Aire**

Para la fabricación de medicamentos se distinguen cuatro clases:

*Clase A:* zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de flujo laminar.



*Clase B:* entorno para la zona de clase A en el caso de preparación y llenado asépticos.

*Clases C y D:* zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos farmacéuticos (1,10), los límites recomendados de contaminación microbiológica se muestra en la tabla N° 2.

**TABLA N° 2.** Límites de contaminación microbiana ambiental.

| Clase | Límites recomendados de contaminación microbiológica (a) |   |   |  |
|-------|--|---|---|--|
|       | Muestra de aire(UFC/m <sup>3</sup> )                     | Placa de sedimentación diámetro 90mm (UFC/4horas) (b) | Placas de contacto diámetro 55mm(UFC/placa) | Impregnación guantes: 5 dedos(UFC/guantes) |
| A     | < 1  | < 1   | < 1   | < 1  |
| B     | 10   | 5   | 5   | 5  |
| C     | 100  | 50  | 25  | -  |
| D     | 200  | 100   | 50  | -  |

(a) Se trata de valores medios.

(b) Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse menos de 4 horas.

Fuente: Buenas prácticas de manufactura establecidas por la OMS para productos farmacéuticos estériles.

En la calidad del aire debe tenerse en cuenta:

- a) Los sistemas de flujo de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para el flujo vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para el flujo horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.
- b) Para alcanzar los clases de aire B, C y D el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA).
- c) Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire.
- d) La preparación aséptica y el llenado de productos deben hacerse en una zona de clase A con entorno de clase B.  
(1,10,11)
- e) La vestimenta necesaria para cada clase:
  - Clase D: Deberá quedar cubierto el cabello y en caso de tener barba también será cubierta. Deberá llevarse un traje protector general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.
  - Clase C: Deberá quedar cubierto el cabello y en caso de tener barba también será cubierta. Deberá llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrezapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.

- Clase A/B: Deberá quedar cubierto el cabello y en caso de tener barba también será cubierta totalmente con un tocado que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos de talco y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.<sup>(12)</sup>

### **c. Monitoreo Ambiental**

El monitoreo o vigilancia microbiológica es la medición u observación programada que debe realizarse en los diversos puntos de un área debido a que son elementos esenciales de un programa de control que proporciona datos para verificar los factores que contribuyen en los procesos de contaminación y una vez identificado el problema instituir medidas apropiadas y evaluar su eficacia. La vigilancia ambiental microbiológica del área debe incluir monitoreo de superficies, exposición de placa y muestreo de aire.

Se debe de considerar que este monitoreo no interfiera con el proceso de fabricación. De los resultados obtenidos en estos monitoreos se deben establecer los límites críticos los cuáles son niveles o tolerancias establecidas en base a la normatividad en el caso de la industria farmacéutica.

- Objetivos de un Programa de Monitoreo Microbiológico

En general, el propósito de un Programa de Monitoreo Microbiológico incluye los siguientes puntos:

- Provee información crucial sobre la calidad del medio ambiente durante la manufactura.
- Previene contaminaciones microbianas durante las futuras campañas de manufactura gracias a la detección de cambios significativos en la presencia bacteriana durante los estudios de seguimiento.
- Previene la liberación de lotes de producto potencialmente contaminados que no cumplen con los estándares establecidos.
- Previene el riesgo de una infección del paciente que recibe un producto farmacéutico contaminado.
- Asegura la implementación de controles de monitoreo ambiental en las diferentes áreas de producción.
- Provee un panorama de la limpieza de los ambientes de producción sirviendo como una herramienta para medir la efectividad de las medidas sanitarias adoptadas en la planta de manufactura. <sup>(2.13)</sup>

- Programa de Monitoreo Microbiológico Ambiental

El programa de monitoreo microbiológico es uno de los elementos más críticos del monitoreo ambiental. Este programa es responsabilidad del área de control de calidad. Tendrá una frecuencia y alcance que dependerá del riesgo de contaminación microbiológica involucrado en la actividad, debe realizarse cumpliendo con los requisitos gubernamentales y las agencias regulatorias.

El sistema debe incluir:

- Medios de cultivo calificados capaces de cumplir con la detección de bacterias, mohos y asegurar la detectabilidad de los microorganismos después de las condiciones de exposición y a través de la vida útil del medio.
  - Requerimientos para el flujo del personal, equipos y materiales de áreas monitoreadas, como así también, accesos controlados de personal a cuartos críticos.
  - Sistema apropiado de almacenamiento de equipos cuando no se usan.
  - Procedimientos escritos indicando los lugares de muestreo con un grado de precisión tal que permita muestreos reproducibles.
- 
- Selección de los Sitios de Muestreo

Cada proceso debe ser cuidadosamente evaluado cuando se seleccionan los sitios de muestreo. El objetivo del muestreo es proveer datos que sean útiles para ayudar a identificar problemas de contaminación actuales o potenciales asociados con procedimientos específicos, equipos, materiales, procesos. Se debería muestrear aquellos lugares que se contaminan, contaminarían el producto. Sin embargo, puede ser prudente seleccionar sitios próximos pero no en contacto con el producto.

- El plan de muestreo debe indicar:

Frecuencia del muestreo, momento en que las muestras son tomadas, duración del muestreo, tamaño de la muestra, lugares donde se toma la muestra (visualizados en un plano), técnica y equipo de muestreo donde los equipos de muestreo de aire activos deben ser tales que sean aptos para trabajar en ambientes asépticos, con muestreos eficientes, limpios, sin interrupción del flujo de aire y capaces de ser esterilizados, niveles de alerta y acción, respuesta apropiada frente a desviaciones a los niveles de alerta y acción, clasificación de áreas, requerimiento para la identificación de las aislaciones, requerimiento para los estudios de tendencias.

- Tipos de Monitoreos Ambientales

- *Dinámico*: Se realiza durante las operaciones de trabajo es usado para proporcionar recuentos UFC durante la realización de actividades para demostrar efectos críticos.
- *Estático*: Se lleva acabo cuando no se realizan actividades, permite evaluar el estatus de las instalaciones, equipo, clase de limpieza que hace el personal.
- *Activo por impacto*: Se realiza recuento de microorganismos viables sobre la superficie del medio forzando determinado volumen de aire.
- *Pasivo por sedimentación en placa*: Es la exposición de placas; se realiza el recuento de microorganismos viables que se posan sobre la superficie del medio de cultivo. <sup>(14)</sup>

#### **d. Placas Petrifilm**

La placa Petrifilm 3M es un medio de cultivo listo para ser usado que contiene los nutrientes del Agar Standard Method apropiados para cada microorganismo, un agente gelificante soluble en agua fría y un indicador que facilita la numeración de las colonias.

La OMS (organización mundial de la salud), la USP (United States Pharmacopeia), la AOAC (Association of Official Analytical Chemists) y las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) han estandarizado las técnicas para el recuento de microorganismos aerobios mesófilos, mohos y levaduras, presentando los siguientes beneficios:

- Productividad mediante un incremento en la eficiencia del laboratorio, permitiendo una optimización de recursos.
- Estandarización de metodología, disminuyendo variabilidad lo cual se traduce en resultados consistentes.

La vida útil de las placas Petrifilm 3M es de 18 meses a partir de su fecha de manufactura. <sup>(15,16)</sup>

#### **e. Microorganismos**

##### **Aerobios Mesófilos**

En este grupo se incluyen a las bacterias que son microorganismos procariotas, capaces de desarrollar en presencia de oxígeno a una temperatura comprendida entre 20°C y 45°C con una óptima entre 30°C y 40°C. El recuento de microorganismos aerobios mesófilos, en condiciones establecidas, estima la microflora total sin especificar tipos de microorganismos.

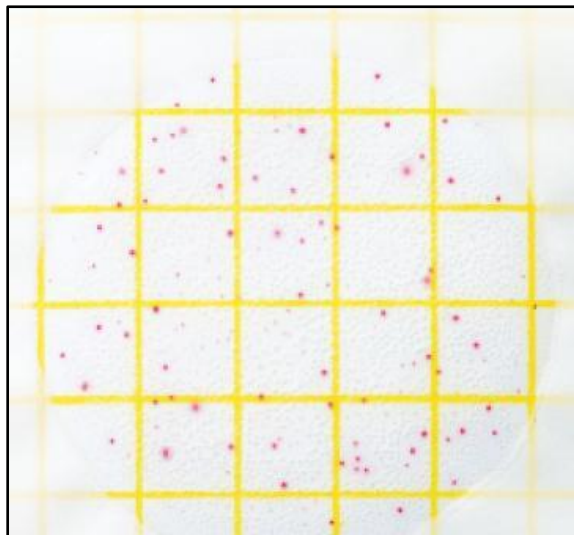
Un recuento bajo de aerobios mesófilos no implica o no asegura la ausencia de patógenos o sus toxinas, de la misma manera un recuento elevado no significa presencia de flora patógena. Un recuento elevado puede significar:

- Excesiva contaminación de la materia prima.
- Deficiente manipulación durante el proceso de elaboración.
- La posibilidad de que existan patógenos.
- La inmediata alteración del producto.

Identificación de los aerobios mesófilos:

- Colonias pequeñas.
- Las colonias tienen bordes definidos.
- De color rojo. <sup>(15,17)</sup> Tal como se muestra en la figura N° 1

**FIGURA N° 1.** Crecimiento de los aerobios mesófilos en placa Petrifilm.



**Fuente:** Placa Petrifilm 3M para recuento total de Aerobios. Hoja técnica.

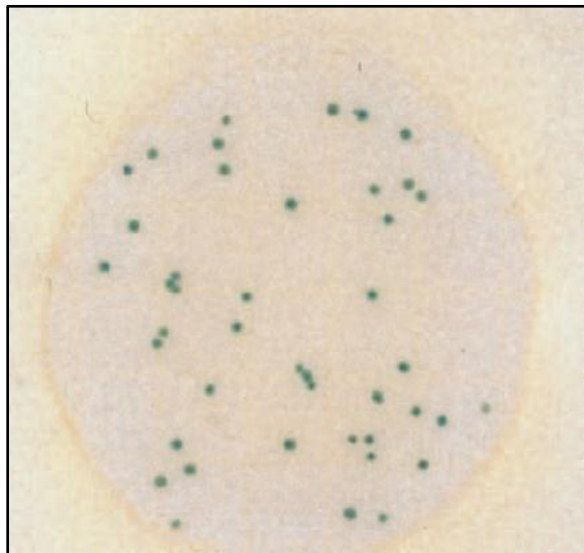


- Levaduras

Las levaduras son mohos de talo unicelular, capaces de reproducirse asexualmente por gemación o fisión. Algunas especies pueden formar micelio, y la mayoría de ellas fermentan uno o varios azúcares, se desarrollan a  $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  para mohos y levaduras. Su identificación se basa en criterios morfológicos y fisiológicos.

- Identificación de Levaduras:
  - Colonias pequeñas.
  - Las colonias tienen bordes definidos.
  - De color rosa-tostado a azul-verdoso.
  - Las colonias pueden aparecer alzadas ("3D")
  - Generalmente no tienen un foco (centro negro) en el centro de la colonia. <sup>(18)</sup> Tal como se muestra en la figura N° 2.

**FIGURA N° 2.** Crecimiento de las levaduras en placa Petrifilm.



Fuente: Petrifilm 3M, levaduras y mohos. Guía de Interpretación.

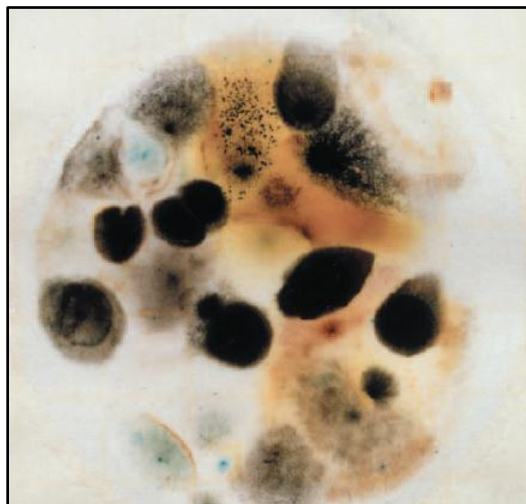
- Mohos

El moho es un hongo que se encuentra tanto al aire libre como en interiores. Nadie sabe cuántas especies de mohos existen, pero se calcula que puede haber desde decenas de miles hasta quizá trescientas mil o más. El moho crece mejor en condiciones cálidas, mojadas y húmedas, y se propaga y reproduce mediante esporas. Las esporas del moho pueden sobrevivir en condiciones extremas, como la sequedad y la falta de nutrientes para su desarrollo.

- Identificación de Mohos:

- Colonias grandes.
- Las colonias tienen bordes difusos.
- Color variable (los mohos pueden producir sus propios pigmentos).
- Las colonias son planas.
- Generalmente con un foco en el centro de la colonia. <sup>(18,19)</sup>  
Así como se muestra en la figura N° 3.

**FIGURA N° 3.** Crecimiento de mohos en placa Petrifilm.



Fuente: Petrifilm 3M, levaduras y mohos. Guía de Interpretación.

### 2.3 Definición de Términos Básicos

- Cambios de Aire: La frecuencia por unidad de tiempo (minutos, horas, etc.) con la que se reemplaza el aire dentro de un ambiente controlado.
- Procesamiento Aséptico: Operación en la que el producto se ensambla o transfiere a su envase primario en un ambiente o mejor y en condiciones que minimicen el riesgo de contaminación microbiana. El objetivo final es producir productos exentos tanto como sea posible de contaminación microbiana.
- Cuarto Limpio: Un cuarto donde se controla la concentración de partículas del aire para que cumpla con una Clase específica de limpieza del aire con respecto a partículas.
- Ambiente Controlado: Toda zona de un sistema de procesamiento aséptico en la que se controlan niveles específicos de partículas y microorganismos en el aire, adecuados para las actividades desarrolladas dentro de ese ambiente.
- Programa de Monitoreo Ambiental: Programa documentado, implementado a través de procedimientos operativos estándares, que describe en detalle los métodos y criterios de aceptación usados para monitorear partículas y microorganismos en ambientes controlados (aire, superficies, indumentaria del personal).
- Plan de Muestreo: Plan documentado que describe los procedimientos y métodos para muestrear un ambiente controlado; identifica los sitios de muestreo, la frecuencia de muestreo y el número de muestras, y describe el método de análisis y cómo interpretar los resultados.

- Sitios de Muestreo: Ubicación geográfica documentada, dentro de un ambiente controlado, donde se hace el muestreo para evaluación microbiológica. En general, los sitios de muestreo se seleccionan según su potencial de entrar en contacto con el producto/envase/cierre.
- Esclusa de Aire: Un lugar cerrado, con dos o más puertas que se interpone entre dos o más salas que sean, por ejemplo de diferentes clases de limpieza, que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichas salas cuando se precisa ingresar a ellas. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o materiales.
- Producto Farmacéutico: Sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destina a la administración en el ser humano o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas y mantenimiento de la salud.

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1 Tipo de Investigación**

Aplicada: se usó el procedimiento para protocolo estandarizado en placas Petrifilm.

De campo: las muestras fueron tomadas en diferentes puntos críticos del área de sólidos y semisólidos de Farmacia de Producción.

##### **3.1.1 Método**

- Científico: los resultados hallados llevaron a la interpretación científica de los datos.
- Descriptivo: en la investigación se describe la presencia de microorganismos aerobios mesófilos, mohos y levaduras.
- Cuantitativo: para el análisis de los datos se aplicó el método cuantitativo estandarizado en placas Petrifilm.
- Inductivo: a partir de los datos particulares se elaboraron las conclusiones generales.

##### **3.1.2 Técnica**

Método de Gravedad estandarizado en placas Petrifilm: el control ambiental se realizó por una hora, para ser posteriormente cuantificadas en un cuenta colonias y los resultados expresados en UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora.

##### **3.1.3 Diseño**

No experimental: el trabajo de investigación se realizó con el protocolo para placas Petrifilm.

Transversal: la toma de muestra se realizó durante los meses de Agosto – Septiembre 2016.

## 3.2 Población y Muestreo de la Investigación

### 3.2.1 Población

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

### 3.2.2 Muestra

Puntos críticos del Área de sólidos y semisólidos de Farmacia de Producción.

## 3.3 Variables e Indicadores

| VARIABLES  | INDICADORES  |
|--|--|
| VARIABLE INDEPENDIENTE (X)                           | Cumple con lo establecido en la OMS  |
| Ambiente de Farmacia de Producción.                  | No Cumple con lo establecido en la OMS   |
| VARIABLE DEPENDIENTE (Y)                             | Unidades formadoras de colonias  |
| Presencia de microorganismos en los puntos críticos. | UFC/40cm <sup>2</sup> /1hora de aerobios mesófilos.                                |
|  | Unidades formadoras de colonias UFC/40cm <sup>2</sup> /1hora de mohos y levaduras. |

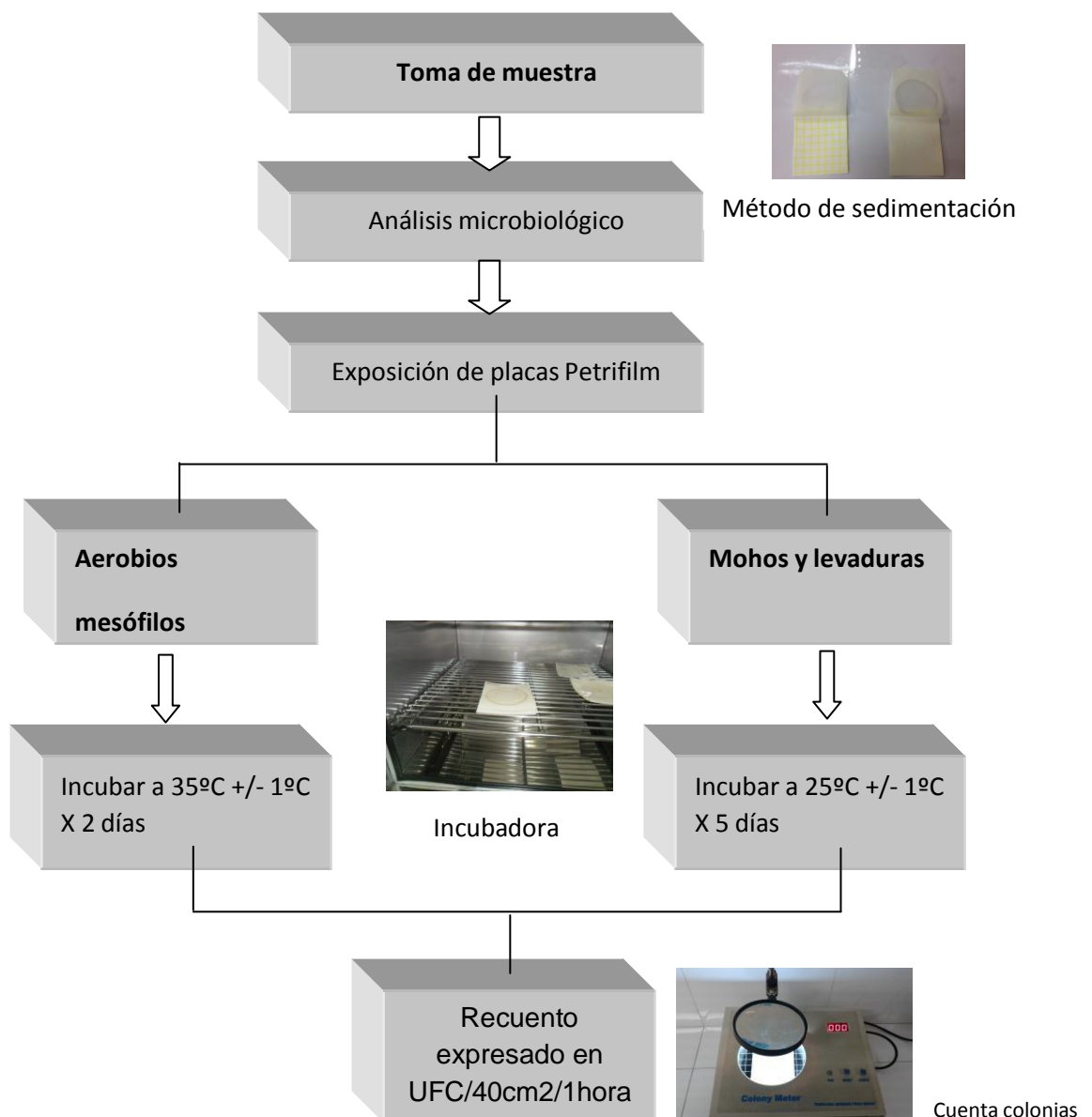
## 3.4 Técnicas e Instrumentos

### 3.4.1 Técnicas

Recuento en Placa: Por el método rápido en Placa Petrifilm aprobados por la AOAC. La toma de muestra en el ambiente del área de sólidos y semisólidos de Farmacia de Producción se realizó en cuatro puntos críticos A, B, C, y D del ambiente, como se observa en el anexo N° 2, por dos días consecutivos, siguiendo el protocolo estandarizado, previamente hidratadas con 1ml. de agua peptonada, como se observa en el anexo N° 3, se expusieron por una hora, como se observa en el anexo N° 4, transcurrido el tiempo

se sella y se guarda en la caja térmica donde se mantiene la temperatura menor a 8°C, las placas pasaron a incubara 35°C por 2 días para aerobios mesófilos y 5 días a 25°C para mohos y levaduras, posteriormente pasaron a ser cuantificadas en un cuenta colonias para finalmente expresar los resultados en UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora, como se observa en el anexo N° 5. El procedimiento se observa en el siguiente gráfico N° 1.

**GRÁFICO N° 1. Diagrama de flujo del análisis microbiológico ambiental.**



Fuente: Elaboración propia 2016

### **3.4.2 Instrumentos**

- Caja térmica/ geles termoaislante hielo seco.
- Guante de látex descartables.
- Mascarilla descartable.
- Gorra descartable.
- Chaqueta estéril.
- Zapatos descartables.
- Alcohol 70%.
- Algodón.
- Papel de aluminio.
- Placas Petrifilm 3M: Mohos y levaduras.
- Placas Petrifilm 3M: Aerobios Mesófilos.
- Agua Peptonada.
- Marcador plumón negro.
- Cuenta colonias.
- Incubadora.



## CAPÍTULO IV

### PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 4.1 Resultados

El área de sólidos y semisólidos del ambiente de Farmacia de Producción se dividió en 4 puntos: A, B, C y D que se consideran los puntos críticos para aerobios mesófilos, mohos y levaduras, tal como se muestra en el anexo N° 5.

Los resultados obtenidos demostraron contaminación para aerobios mesófilo mas no para mohos y levaduras, como se muestra en la tabla N° 3.

**Tabla N° 3.** Análisis microbiológico ambiental del área de Farmacia de Producción.

| Toma de muestra | Mohos<br>UFC/40cm <sup>2</sup> /1hora |    | Levaduras<br>UFC/40cm <sup>2</sup> /1hora |    | Aerobios mesófilos<br>UFC/40cm <sup>2</sup> /1hora |    |
|-----------------|---------------------------------------|----|---|----|--|----|
|                 | 1°                                    | 2° | 1°  | 2° | 1°   | 2° |
| <b>A</b>        | 0                                     | 0  | 0   | 0  | 4  | 1  |
| <b>B</b>        | 0                                     | 0  | 0   | 0  | 4  | 7  |
| <b>C</b>        | 1                                     | 0  | 0   | 0  | 2  | 5  |
| <b>D</b>        | 0                                     | 0  | 0   | 0  | 3  | 4  |

**Fuente:** Elaboración propia 2016

Leyenda:

1° = Primer muestreo

2° = Segundo muestreo

La tabla N°4 muestra el recuento de aerobios mesófilos de ambos muestreos en los puntos críticos B y C.

**Tabla N° 4.** Análisis microbiológico ambiental de aerobios mesófilos.

| Toma de muestra | Aerobios mesófilos<br>UFC/40cm <sup>2</sup> /1hora |    |
|-----------------|--|----|
|                 | 1°   | 2° |
| B               | 4  | 7  |
| C               | 2  | 5  |
| Media           | 3  | 6  |

**Fuente:** Elaboración propia 2016

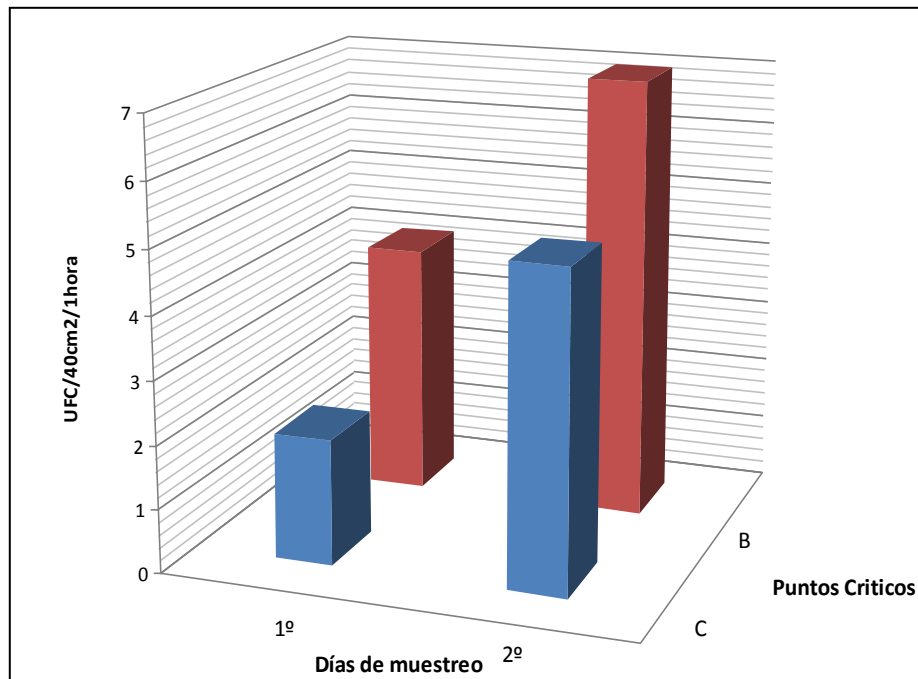
Leyenda:

1° = Primer muestreo

2° = Segundo muestreo

El gráfico N° 2 muestra que la presencia de microorganismos aerobios mesófilos fue en aumento en los dos días que se muestreo aleatoriamente.

**GRAFICO N° 2.** Comparación del crecimiento de aerobios mesófilos en los días de muestreo.



**Fuente:** Elaboración propia 2016

## 4.2 Análisis e Interpretación de Resultados

- Según la Organización Mundial de la Salud sobre especificación de preparaciones farmacéuticas, la carga microbiana presente en el ambiente, clasificada como clase B, deben de ser menor a  $5\text{UFC}/40\text{cm}^2/1\text{hora}$ , pero al exceder el límite recomendado en el ambiente estos microorganismos podrían contaminar los medicamentos.
- De los resultados obtenidos en la Tabla N° 3, los cuatro puntos críticos resultaron contaminados para aerobios mesófilos en los dos muestreos aleatorios que se realizaron el 25 y 26 de Agosto del 2016, el punto crítico B del segundo muestreo  $7\text{ UFC}/40\text{cm}^2/1\text{hora}$  y punto crítico C del segundo muestreo  $5\text{ UFC}/40\text{cm}^2/1\text{hora}$ ; para mohos y levaduras no se reportó presencia alguna a excepción del punto crítico C del primer muestreo que indico  $1\text{ UFC}/40\text{cm}^2/1\text{hora}$  para mohos.
- Del gráfico N° 2 es posible comparar el aumento de contaminación para aerobios mesófilos de un muestreo a otro, dando como resultado el punto crítico B del segundo muestreo  $7\text{ UFC}/40\text{cm}^2/1\text{hora}$  y punto crítico C del segundo muestreo  $5\text{ UFC}/40\text{cm}^2/1\text{hora}$ .
- De los resultados obtenidos se interpreta que la reducción de dosis y encapsulado de los medicamentos que se preparan en el ambiente del área de sólidos y semisólidos de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en la fecha 25 y 26 de Agosto del 2016 podrían estar contaminados, siendo estos medicamentos administrados a pacientes hospitalizados y ambulatorios. La contaminación puede deberse a varios factores como la ausencia de flujo de aire, la materia prima, el personal que hace uso del ambiente y los desinfectantes empleados en la limpieza.

## DISCUSIÓN

Durante el desarrollo del presente trabajo de investigación se evaluó la contaminación por aerobios mesófilos, mohos y levaduras en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto-septiembre 2016.

- De los resultados obtenidos en la Tabla N° 3, se puede observar que los cuatro puntos críticos resultaron contaminados para aerobios mesófilos, el punto crítico B indicó 7 UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora, para mohos y levaduras el punto crítico C indicó 1 UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora para mohos. Situación similar observada en Muyuna que reportó contaminación por aerobios mesófilos, mohos y levaduras.
- El área de sólidos y semisólidos de Laboratorio de Farmacia de Producción no cumplió con la categoría B estipulado por la Unión Europea, que indica menos de 5 UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora. Situación diferente observada en estudios realizados en la universidad Complutense Madrid, que reportó aerobios mesófilos, mohos y levaduras en una zona limpia de una industria farmacéutica que cumplen con la categoría A y C estipulado por la Unión Europea.

## CONCLUSIONES

- La presencia de microorganismos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen no es aceptable, debido a que los resultados hallados no están dentro de los límites permisibles indicados por la OMS, observándose 7 UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora para aerobios mesófilos.
- La presencia de aerobios mesófilos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen no es aceptable, debido a que los resultados excedieron los límites permisibles en dos puntos críticos indicados por la OMS, resultando 7 UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora y 5 UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora para aerobios mesófilos.
- La presencia de mohos y levaduras en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es aceptable, debido a que los resultados hallados están dentro de los límites permisibles indicados por la OMS, obteniéndose 1 UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora para mohos y ausencia de levaduras.

## RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de control microbiológico ambiental periódicamente en Farmacia de Producción de medicamentos para así mantener el crecimiento microbiológico dentro de los parámetros establecidos por la OMS.
- Capacitar al personal que labora en Farmacia de Producción para así disminuir los riesgos de contaminación manteniendo la limpieza y esterilización del ambiente, debido a que el personal que labora influye en la contaminación del área.
- Manejar en forma rotativa los desinfectantes que se usan para la limpieza del área.
- Planificar campañas para el control ambiental en diferentes áreas del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y minimizar así los riesgos de contaminación a los pacientes inmuno deprimidos que están hospitalizados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buenas prácticas de manufactura establecidas por la OMS para productos farmacéuticos estériles. Organización Mundial de la Salud. Serie de informes técnicos de la OMS, N° 961, 2011. Anexo 6.

Disponible en Internet:

<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Normas/anexo6nom059.pdf>

Fecha de consulta: 15 de agosto del 2016.

2. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica. Grupo de trabajo en buenas prácticas de laboratorio. Organización Panamericana de la Salud. Red PARF Documento técnico N° 11. Washington, DC. Enero 2013.

Disponible en Internet:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=19765&Itemid=270](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19765&Itemid=270)

Fecha de consulta: 26 de agosto del 2016.

3. Vargas Solorzano, Kelly. Indicadores microbiológicos de calidad ambiental del botadero la Muyuna. Universidad Nacional Agraria de la selva. 2011.

Disponible en Internet: 9 de septiembre del 2016.

[https://www.unas.edu.pe/web/sites/default/files/web/archivos/actividades\\_academicas/INDICADORES%20MICROBIOL%C3%93GICOS%20DE%20CALIDAD%20AMBIENTAL%20DEL%20BOTADERO%20LA%20MOYUNA.pdf](https://www.unas.edu.pe/web/sites/default/files/web/archivos/actividades_academicas/INDICADORES%20MICROBIOL%C3%93GICOS%20DE%20CALIDAD%20AMBIENTAL%20DEL%20BOTADERO%20LA%20MOYUNA.pdf)

Fecha de consulta: 5 de agosto del 2016.



4. Del Carmen de la Rosa, Carlos Ullán. Calidad microbiológica del aire de una zona limpia en una industria farmacéutica. Departamento de Microbiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. 2016.

Disponible en Internet:

<https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/download/43/82>

Fecha de consulta: 5 de agosto del 2016.

5. Violeta Ramírez Trejo. Elaboración de procedimientos normalizados de trabajos requeridos para el control microbiológico de medicamentos estériles. Universidad Nacional Autónoma de México.

Disponible en Internet:

<http://avalon.cuautitlan2.unam.mx/biblioteca/tesis/343.pdf>

Fecha de consulta: 16 de septiembre del 2016.

6. Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. DIGEMID (Dirección general de medicamentos insumos y drogas). Ministerio de salud.

Disponible en Internet:

<http://oras-conhu.org/Data/2015317133131.pdf>

Fecha de consulta: 9 de septiembre del 2016.

7. Dra. María Valenzuela Bravo. Procedimiento muestreo microbiológico de aire. Instituto de Salud Pública de Chile.

Disponible en Internet:

[http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento\\_tecnico/2011/01/Muestreo%20Microbiol%C3%B3gico%20de%20Aire.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento_tecnico/2011/01/Muestreo%20Microbiol%C3%B3gico%20de%20Aire.pdf)

Fecha de consulta: 16 de septiembre del 2016.

8. Farmacopea de los Estados Unidos de América 35– NF30. Formulario Nacional. 30<sup>a</sup> ed. The United State Pharmacopeial Convención: Rockville, MD; 2012.

Disponible en Internet:

[http://biblio.uchile.cl/client/es\\_ES/sisib/search/detailnonmodal;jsessionid=B5D1F41D05B0052CDEEE6AED5CF6D07F?qu=Suplementos+diet%C3%A9ticos&d=ent%3A%2F%2FSD\\_ILS%2F0%2FSD\\_ILS%3A674486~~0](http://biblio.uchile.cl/client/es_ES/sisib/search/detailnonmodal;jsessionid=B5D1F41D05B0052CDEEE6AED5CF6D07F?qu=Suplementos+diet%C3%A9ticos&d=ent%3A%2F%2FSD_ILS%2F0%2FSD_ILS%3A674486~~0)

Fecha de consulta: 9 de septiembre del 2016.

9. Saneamiento. Programa de Limpieza y Desinfección. Ficha técnica de producto de limpieza y desinfección.

Disponible en Internet:

<https://es.scribd.com/doc/114753037/Programa-de-Limpieza-y-Desinfeccion-Sena-cbc>

Fecha de consulta: 26 de agosto del 2016

10. Rodrigo Andrés Barra Sanhueza. Estudio de las necesidades y propuestas para la obtención de condiciones para llevar a cabo a validación de limpieza del área de betalactámicos. Universidad Austral de Chile. Valdivia – Chile 2012.

Disponible en Internet:

<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2012/fcb2681e/doc/fcb2681e.pdf>

Fecha de consulta: 10 de septiembre del 2016.

11. Clasificación de las salas blancas. Grupo Europeo de Ingeniería Agroalimentaria y Ambiental. GEI-2A.

Disponible en Internet: [http://www.gei-2a.com/rcs/GEI2A\\_clasificacion\\_salas\\_blancas.pdf](http://www.gei-2a.com/rcs/GEI2A_clasificacion_salas_blancas.pdf)

Fecha de consulta: 16 de septiembre del 2016.

12. Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Ministerio de sanidad y política social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. marzo 2010.

Disponible en Internet:

[https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/introduccion/01\\_prologo.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/introduccion/01_prologo.pdf)

Fecha de consulta: 9 de septiembre del 2016.

13. Héctor Cerra. Manual de microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos. Asociación Argentina de Microbiología. División de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Subcomisión de buenas prácticas.

Disponible en Internet: <http://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>

Fecha de consulta: 16 de septiembre del 2016.

14. Rosa Maria Guevara Cruz. Propuesta de un manual de procedimientos para el área de preparación de vacunas hipoalergénicas del Hospital Nacional de niños Benjamin Bloom. Universidad de el Salvador. Centro America. Mayo 2014.

Disponible en Internet: <http://ri.ues.edu.sv/6090/1/16103427.pdf>

Fecha de consulta: 19 de agosto del 2016.

15. Placa Petrifilm 3M para recuento total de Aerobios. Hoja técnica.

Disponible en Internet:

[https://system.netsuite.com/core/media/media.nl?id=4012&c=3339985&h=b2c95878a11445f4833b&\\_xt=.pdf](https://system.netsuite.com/core/media/media.nl?id=4012&c=3339985&h=b2c95878a11445f4833b&_xt=.pdf)

Fecha de consulta: 18 de agosto del 2016.

16. Placa Petrifilm 3M, para el recuento de Aerobios. Guía de Interpretación.

Disponible en Internet:

<http://multimedia.3m.com/mws/media/444944O/petrifilm-aerobic-count-plate-interpretation-guide-spanish.pdf>

Fecha de consulta: 9 de septiembre del 2016.

17. Microorganismos indicadores. Análisis microbiológico de los alimentos. Metodología analítica oficial. Volumen. Versión noviembre 2014.

Disponible en Internet:

[http://www.anmat.gov.ar/renaloea/docs/Analisis\\_microbiologico\\_de\\_los\\_alimentos\\_Vol\\_III.pdf](http://www.anmat.gov.ar/renaloea/docs/Analisis_microbiologico_de_los_alimentos_Vol_III.pdf)

Fecha de consulta: 18 de agosto del 2016.

18. Petrifilm 3M, levaduras y mohos. Guía de Interpretación.

Disponible en Internet:

<http://multimedia.3m.com/mws/media/315453O/petrifilm-yeast-mold-count-plate-interp-guide-spanish.pdf>

Fecha de consulta: 16 de septiembre del 2016.

19. Los mohos en el medio ambiente. Department of Elath and Human Services. Agosto 2003.

Disponible en Internet: <http://www.cdc.gov/mold/es/pdfs/faqs.pdf>

Fecha de consulta: 16 de septiembre del 2016.

## ANEXOS

### ANEXO N°1

#### Matriz de Consistencia

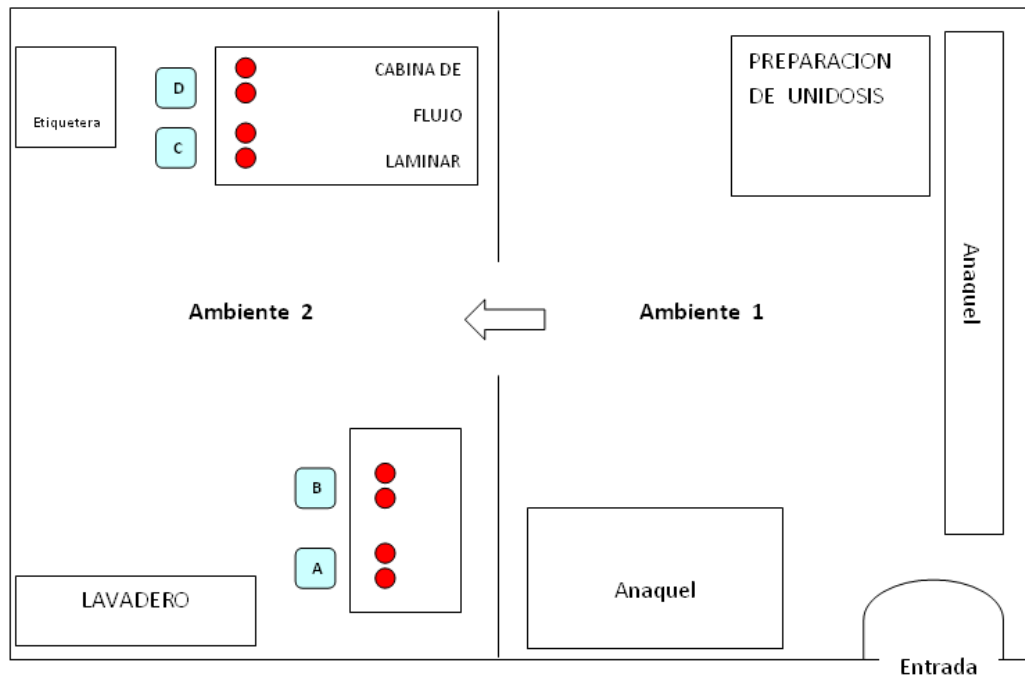
**Título del Proyecto de Tesis:** CALIDAD AMBIENTAL EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

**Presentado por:** OSORIO ARIAS DE RODRIGUEZ, ESTEFANY MILAGROS

| PROBLEMA GENERAL   | OBJETIVO GENERAL  | HIPÓTESIS GENERAL  | TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN   | MÉTODO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN  | VARIABLES  | POBLACIÓN Y MUESTRA   |
|--|---|--|---|---|--|---|
| <p>¿Presentará contaminación por microorganismos el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto 2016?</p> | <p>Determinar la contaminación por microorganismos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto 2016</p> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <p><b>O.E.1.:</b> Determinar la contaminación por aerobios mesófilos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.</p> <p><b>O.E.2.:</b> Determinar la contaminación por mohos y levaduras en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.</p> | <p>La contaminación por microorganismos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, agosto 2016, es aceptable según los límites indicados por la OMS.</p> <p><b>Hipótesis Secundarias</b></p> <p><b>H.S.1.:</b> La contaminación por aerobios mesófilos en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es aceptable según los límites indicados por la OMS.</p> <p><b>H.S.2.:</b> La contaminación por mohos y levaduras en el ambiente de Farmacia de Producción del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es aceptable según los límites indicados por la OMS.</p> | <p><b>Tipo de Investigación:</b></p> <p>Aplicada</p> <p>De campo</p> <p><b>Nivel de Investigación:</b></p> <p>Descriptivo</p> | <p><b>Método de Investigación:</b></p> <p>Científico</p> <p>Descriptivo</p> <p>Inductivo</p> <p>Cuantitativo</p> <p><b>Diseño de Investigación:</b></p> <p>No experimental</p> <p>Transversal</p> | <p><b>Variable Independiente (X)</b></p> <p>X: Ambiente de Farmacia de Producción.</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <p><b>X1:</b> Cumplen con lo establecido en la OMS</p> <p><b>X2:</b> No Cumplen con lo establecido en la OMS</p> <p><b>Variable Dependiente (Y)</b></p> <p>Y: Presencia de microorganismos en los puntos críticos.</p> <p><b>Indicadores:</b></p> <p><b>Y1:</b> Unidades formadoras de colonias UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora de aerobios mesófilos.</p> <p><b>Y2:</b> Unidades formadoras de colonias UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora de mohos y levaduras.</p> | <p><b>Población:</b></p> <p>Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.</p> <p><b>Muestra:</b></p> <p>Puntos críticos del Área de sólidos y semisólidos de Farmacia de Producción.</p> |

Fuente: Elaboración propia.

**ANEXO Nº 2.** Ubicación de los puntos críticos.

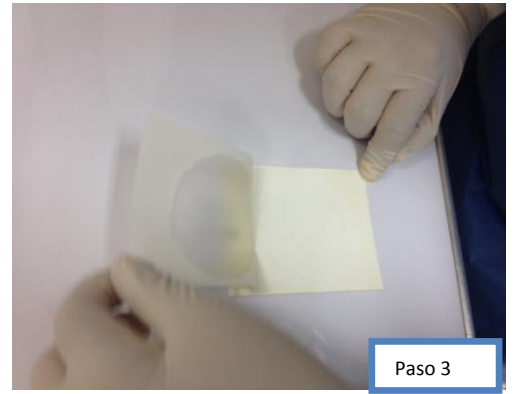
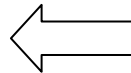
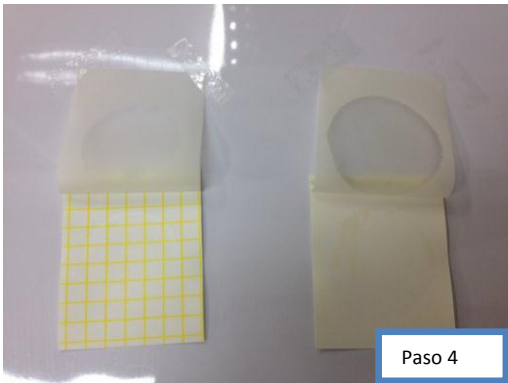
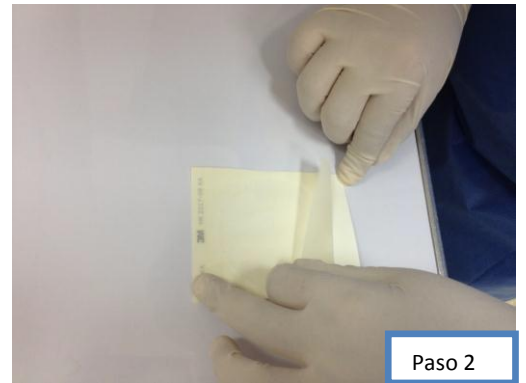
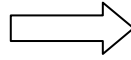


**Fuente:** Elaboración propia 2016

Leyenda:

A, B, C y D = Puntos críticos.

**ANEXO 3: Procedimiento para la toma de muestras.**



**ANEXO 4:** Toma de muestras del ambiente del área de sólidos y semisólidos de Farmacia de Producción.



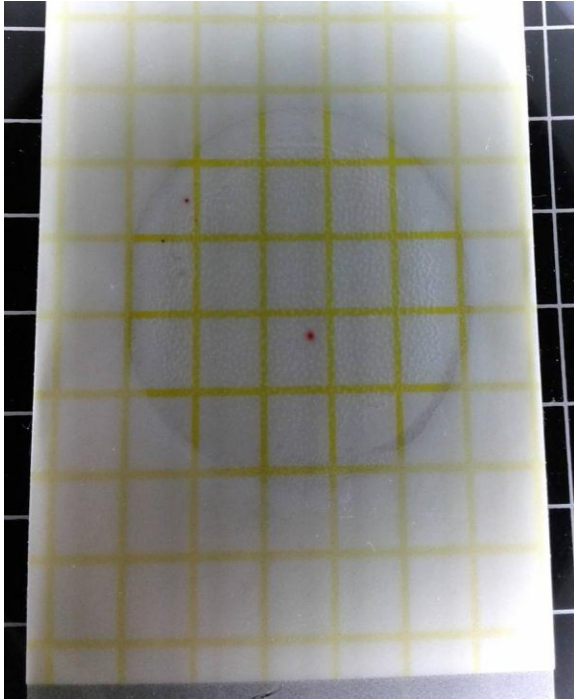
Toma de muestra A y B



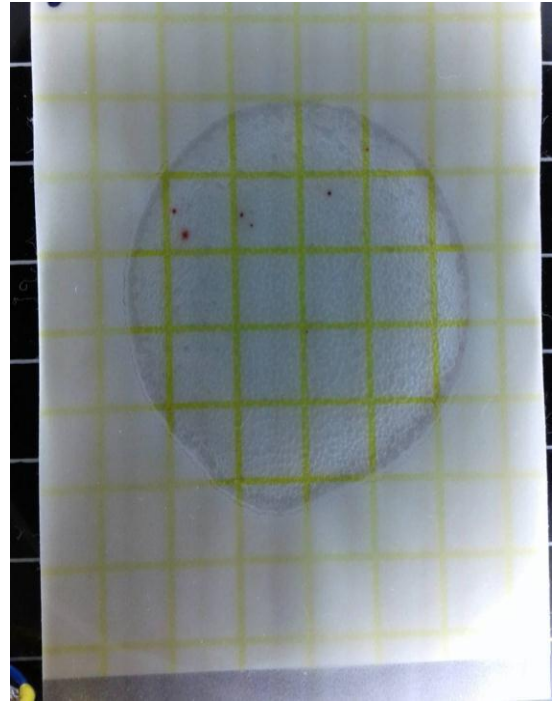
Toma de muestra C y D



**ANEXO 5:** Recuento de aerobios mesófilos en placas Petrifilm



Primer día de muestreo, toma de muestra B, 4UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora



Segundo día de muestreo, toma de muestra B, 7UFC/40cm<sup>2</sup>/1hora