



1 DICIEMBRE 2020 - 30 JUNIO 2021
**CURSO ON-LINE
ACTUALIZACIÓN
EN PROCESOS
TRANSVERSALES**
DE LA FARMACIA HOSPITALARIA



ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS: ESTÉRILES (SALAS BLANCAS) Y NO ESTÉRILES. ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS.

Francisco Ferriols Lisart





1. INTRODUCCIÓN
2. MEDICAMENTOS PELIGROSOS (MP)
3. INSTALACIONES PARA LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES
 - 3.1. CLASIFICACIÓN SALAS BLANCAS
 - 3.2. CABINAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA
4. ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS NO ESTÉRILES
5. EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL
 - 5.1 EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL (EPIS)
6. SISTEMAS CERRADOS
7. BIBLIOGRAFIA





1. INTRODUCCIÓN

La puesta en el mercado de un medicamento requiere una autorización de comercialización previa emitida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

No obstante, las presentaciones disponibles de estos medicamentos no siempre se encuentran listas para administrar o en el modo requerido para cubrir las necesidades especiales de los pacientes. En consecuencia, se debe recurrir a la preparación de medicamentos, adaptados a la situación clínica del paciente y en tal forma que puedan ser administrados en las dosis precisas y durante un periodo de tiempo determinado según los requerimientos individuales.

En Europa, esta actividad no está armonizada y entra en el ámbito de competencia nacional. De acuerdo con la normativa legal vigente en España en el marco del uso racional del medicamento, la responsabilidad técnica de la preparación de medicamentos en los hospitales recae sobre los servicios de farmacia, los cuales deben encontrarse bajo la titularidad y responsabilidad de un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria.



2. MEDICAMENTOS PELIGROSOS (MP)

El término *Hazardous Drugs* fue introducido por primera vez por la American Society Hospital Pharmacy (ASHP) en 1990 y posteriormente adoptado por la Occupational Safety and Health Administration (OSHA), siendo nombrada por primera vez por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en su alerta publicada en 2004 para aquellos medicamentos que presentan una o más de las características de peligrosidad en humanos que se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de peligrosidad medicamentos peligrosos

CARCINOGENICIDAD
TERATOGENICIDAD U OTRA TOXICIDAD PARA EL DESARROLLO
TOXICIDAD REPRODUCTIVA
TOXICIDAD EN ÓRGANOS A BAJA DOSIS
GENOTOXICIDAD
NUEVOS MEDICAMENTOS CON PERFILES DE ESTRUCTURA Y TOXICIDAD SIMILAR A MEDICAMENTOS EXISTENTES QUE SE CONSIDERARON PELIGROSOS

La NIOSH publicó una lista de Medicamentos Peligrosos los cuales se agrupaban en tres grupos:

- Grupo 1: medicamentos antineoplásicos.
- Grupo 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de la Tabla 1
- Grupo 3: medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y



que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

Aunque el grupo más importante de MP lo constituyen los antineoplásicos, actualmente se han incorporado otros medicamentos muy diversos que afectan a un amplio grupo de profesionales sanitarios y áreas clínicas.

Los factores que condicionan el riesgo de exposición de los manipuladores incluyen:

- Peligrosidad intrínseca del medicamento por su potencial carcinogénico, teratogénico, genotóxico, toxicidad reproductiva y toxicidad sobre órganos a dosis bajas.
- Utilización de medidas de prevención: medidas técnicas (Cabina de Seguridad Biológica (CSB), sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM), sistemas automatizados), medidas organizativas (procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y mantenimiento, gestión de residuos y técnicas de manipulación) y medidas de prevención secundaria (Equipos de Protección Personal (EPI)).
- Estructura: recursos humanos (formación y capacitación, número de manipuladores), instalaciones (diseño y especificaciones técnicas, disponibilidad y tipo de CSB), utilización de SCTM en preparación y administración y disponibilidad de sistemas automáticos.
- Susceptibilidad del manipulador: alergia, embarazo, lactancia, edad reproductiva.

- Nivel de exposición: capacidad de penetración o absorción del medicamento, concentración, cantidad, duración y frecuencia de la manipulación, tipo de actividad, lugar y riesgo de exposición asociado.

Los efectos sobre la salud de los MP están asociados a sus efectos terapéuticos y/o a sus efectos secundarios, que se admiten por ser menores o, en algunos casos, inevitables, como con los efectos cancerígenos asociados al uso de muchos citostáticos. Dichos efectos quedan justificados en los pacientes por presentar un balance beneficio/riesgo favorable pero se deben evitar de manera radical en el personal sanitario y cuidadores para los que no existe beneficio clínico.

En términos de exposición ocupacional, un MP se entiende como un agente que contiene algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un riesgo para la salud del personal sanitario que va a manipularlo. La peligrosidad de estos medicamentos se comprende en términos de riesgo químico, en concreto, relacionado con la actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica y tóxica sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas, o por tratarse de un nuevo fármaco similar a otros con este tipo de riesgos.

El marco normativo vigente (Real Decreto 665/1997 sobre la protección de los trabajadores) resulta muy claro en cuanto a los esfuerzos que se deben observar y adoptar para proteger la salud de los trabajadores en relación a los riesgos derivados de las condiciones de trabajo.

En aquellos casos en donde no puedan ser eliminados los productos cancerígenos, mutagénicos, etc, del entorno de trabajo, se deben de establecer

procedimientos en los que no sea peligrosa su utilización o esta lo sea en menor grado para la salud de los trabajadores.

Por tanto, se deberán establecer sistemas cerrados para su producción o utilización, y en aquellos casos en donde técnicamente esto no sea posible, se deberá garantizar que el nivel de exposición de los trabajadores se reduzca a un valor tan bajo como sea técnicamente posible.

Así pues en los procesos en los que se utilicen MP, se deben aplicar las medidas siguientes:

- Adoptar medidas de protección colectiva.
- Disponer de salas blancas adecuadas a la preparación de MP.
- Disponer de las CSB adecuadas a los procedimientos a realizar.
- Limitar las cantidades de estos medicamentos en el lugar de trabajo.
- Equipos cerrados para la elaboración de medicamentos.
- Procedimientos de trabajo adecuados.
- Procedimientos y productos de limpieza adecuados.
- Formación del personal (utilización de instalaciones, equipos, procedimientos de trabajo).
- Delimitar las zonas de riesgo.
- Utilizar métodos de medición para una detección inmediata de exposiciones anormales debidas a imprevistos o accidentes e instalar dispositivos de alerta.



Para la consecución de estos fines, se debe disponer de:

- Salas blancas (limpias),
- Provistas de sistemas de monitorización continua de presiones y diferenciales de presiones entre salas para poder garantizar el correcto funcionamiento de las instalaciones y por tanto, la contención ambiental de estos medicamentos.
- Elementos de alerta de colmatación de filtros (Cabinas de seguridad).
- Se implantarán mediciones de contaminación de estos productos en las zonas de trabajo.
- Aplicar procedimientos y métodos de trabajo más adecuados.
- Los recipientes y envases que contengan productos PELIGROSOS, deben estar etiquetados de manera clara y legible las correspondientes señales de peligro.
- Disponer de medios y procedimientos que permitan el almacenamiento, la manipulación, transporte y la administración segura de estos productos así como su posterior eliminación.

Se recomienda que los MP, se preparen y acondicionen desde el servicio de farmacia, de manera que la manipulación que requieran para su administración sea la mínima posible.

Cuando las medidas colectivas no son suficientes para evitar el contacto de estos medicamentos con los trabajadores, la normativa establece que deberán entonces utilizarse los equipos de protección individual. (EPI), así como a los dispositivos tecnológicos durante su manipulación que permitan minimizar hasta el máximo posible la exposición a estas sustancias. Las características a tener en





cuenta en la selección de los equipos utilizados para la manipulación de medicamentos peligrosos deben ser los siguientes:

- Eviten la contaminación del medio ambiente y del trabajador.
- Mantengan la asepsia de los productos preparados.
- Diseñó seguro que evite manejo inadecuado y evite accidentes.
- Capacidad de transvase de los productos máxima. Sin pérdidas de producto.
- Que las conexiones sean universales.
- Precisos en cuanto al volumen trasvasado.
- Garanticen la estanqueidad durante el transporte hasta las unidades de destino.

Los conectores y equipos utilizados durante la preparación y/o trasvase, deberán estar certificados como "cerrados" por algún organismo de reconocido prestigio. Actualmente el organismo de referencia que realiza este tipo de certificaciones es el NIOSH. Para los equipos "cerrados" la FDA asigna un código de producto ONB.

Para cumplir con estos requerimientos, los trabajadores y personal de limpieza, dispondrán de equipos adecuados para la manipulación de estos medicamentos, de Equipos de protección personal (EPI) adecuados al riesgo y tipo de exposición, y de procedimientos adecuados para garantizar la mínima exposición posible a estos productos.

Así pues, el objetivo principal en la selección de los equipos de protección (EPI) utilizados durante el circuito de recepción – almacenamiento - preparación –





transporte – administración, no es otro que el de minimizar al máximo el contacto potencial entre los trabajadores y los fármacos peligrosos, así como minimizar la contaminación de los entornos de trabajo.



3. INSTALACIONES PARA LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES

Una sala blanca es, según se recoge en la UNE-EN ISO 14644-1, “un local en el que se controla la concentración de partículas contenidas en el aire y que además su construcción y utilización se realiza de forma que el número de partículas introducidas o generadas y existentes en el interior del local sea lo menor posible y en la que además se puedan controlar otros parámetros importantes como: temperatura, humedad y presión”.

Deben considerarse varios aspectos, a saber:

- la protección del producto
- la protección del personal
- la protección del medio ambiente

Las salas blancas deben garantizar la exclusión microbiana para prevenir la contaminación de materiales estériles, componentes y superficies en operaciones asépticas y conjuntamente con la exclusión debe conseguir una limitación microbiana en las zonas ocupadas próximas a operaciones asépticas, para minimizar la introducción de contaminación en la zona de exclusión. También deben garantizarse la exclusión de partículas, asociada a menudo con la exclusión microbiana, pero que también se aplica independientemente para materiales lavados antes de su esterilización y la limitación de partículas para reducir la carga de partículas en elementos antes del lavado. Finalmente también debe ser objetivo primordial de las salas blancas la exclusión de cualquier contaminación cruzada para prevenir la contaminación de un material o producto con otro.

Por último, parámetros como el grado de humedad, temperatura y luminosidad entre otros, son también susceptibles de control en una sala limpia aun cuando, por sí solos, no la definan necesariamente. Se suele identificar como sala blanca a aquella en la que los parámetros enumerados a continuación se mantienen alrededor de los valores de referencia con tolerancias muy estrechas sean cuales sean las condiciones exteriores y el proceso de producción que se realice en su interior:

- Número y dimensiones de partículas en el aire.
- Temperatura seca y distribución de la misma.
- Temperatura húmeda y distribución de la misma.
- Flujo de aire: velocidad y dirección, así como su distribución en la sala.
- Presión interior del aire y su distribución.
- Geometría y acabados interiores.
- Iluminación.
- Protección contra incendios.
- Protección electrostática.

Para conseguir los objetivos anteriormente citados, el correcto proyecto de diseño de las sala blancas debe incluir todos los procesos y operaciones que los servicios de farmacia tienen previsto realizar, y que precisan de la instalación de dichas salas, estableciendo el diagrama de flujo que mejor se adapte, considerando todos los aspectos de funcionalidad, mantenimiento y control, y reflejando las conclusiones en documentos y planos que deberán aprobarse por personal cualificado.

3.1. CLASIFICACIÓN SALAS BLANCAS

- Por el grado de pureza del aire interior:

1. Número y tamaño de partículas de polvo

Las salas blancas están clasificadas por diferentes organismos y estándares internacionales según el número de partículas medido y la dimensión de estas partículas.

En la industria farmacéutica se utilizan otros criterios similares de clasificación "Good manufacturing Practice" (GMP), que son los que se recogen en la GBPP.

Tabla 2. Máximo número de partículas permitido en salas blancas según grado

Grado	Máximo número de partículas por m ³ con tamaño igual o superior a :			
	En reposo		En funcionamiento	
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	NO	NO

La situación "en reposo" es aquella en que la instalación está completa con el equipo de producción instalado y en funcionamiento pero sin que esté presente el personal.

La situación "en funcionamiento" es aquella en que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número de personas definidas

trabajando. Los estados "en funcionamiento" y "en reposo" deben estar definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

2. Por los límites permitidos de contaminación microbiológica.

Tabla 3. Límites recomendados de contaminación microbiológica en una sala blanca

GRADO	Límites recomendados de contaminación microbiológica			
	Muestra de aire (UFC/m ³)	Placas sedimentación $\Phi=90\text{mm}$ (ufc/4h exposición)	Placas de contacto $\Phi=55\text{mm}$ (ufc/placa)	Guantes (ufc/guante)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Los límites máximos de contaminación tanto en partículas como microbiana establecidos, no dependen exclusivamente de las instalaciones disponibles, sino que también dependen, de los procedimientos de trabajo desarrollados, equipamiento del personal, y de la limpieza de las instalaciones, por lo que estos aspectos cobran especial relevancia.

3. Por el flujo del aire:

Las salas blancas se pueden agrupar en flujo multidireccional y unidireccional. En el primer caso, el movimiento del aire es turbulento, mientras que en el segundo caso es de tipo laminar.



3.2. CABINAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

La protección se consigue por combinación de elementos electromecánicos (motor, ventilador, filtro, conductos e iluminación, entre otros) y procesos físicos (flujo laminar y diferencias de presión, principalmente) que impulsan el aire a través de unos filtros especiales de alta eficiencia conocidos como filtros HEPA o filtros ULPA (filtros de aire de ultra baja penetración), diseñados para retener partículas iguales o mayores de 0,3 micras de diámetro, con una eficacia mayor o igual al 99,95% hasta 99,999995% . Existen tres clases básicas de CSB:

CSB de clase I: se trata de cabinas con presión negativa respecto al entorno, abiertas frontalmente, en las que el aire procedente del local se introduce por la abertura frontal y es extraído al 100% y descontaminado mediante un filtro HEPA al exterior. Para asegurar un adecuado grado de protección para el trabajador se recomiendan aberturas frontales no superiores a 20 cm, y velocidades de entrada del aire entre 0,4 m/s y 1 m/s (velocidades superiores a 1 m/s podrían generar turbulencias y posibles retornos, con lo que disminuiría el grado de protección de la cabina). Protegen al personal y al ambiente, pero no al producto; su uso no previene la exposición por contacto a materiales peligrosos, por lo que es necesario el uso de EPI adecuados. No recomendada para el manejo de citostáticos y medicamentos biopeligrosos ya que proporciona protección para el manipulador y el ambiente pero no para el producto.





CSB de clase II: este tipo de cabinas se desarrolló para proteger al personal, al ambiente y a los productos que se manipulan. En ellas, el área de trabajo es recorrido por un flujo de aire filtrado estéril, en sentido descendente (flujo laminar vertical), que protege el producto y crea una barrera de aire en la apertura frontal que separa la cabina del local donde se encuentra; dicha barrera, junto a la entrada de aire desde el local a la cabina a través de la apertura, constituye la protección del manipulador frente a los productos utilizados en el interior. Tanto el aire procedente del flujo vertical como el procedente de la apertura frontal es conducido hacia la parte inferior de la cabina y redistribuido; una parte será expulsado al exterior mediante un filtro HEPA de extracción y el resto recircula al interior de la cabina libre de contaminantes. Se debe asegurar que toda el área de trabajo este cubierta por flujo laminar, y que todo el aire que pudiera estar contaminado al pasar por la zona de trabajo esté a presión negativa con respecto al local para impedir una posible contaminación del mismo. Las CSB de clase II son las recomendadas para el manejo de medicamentos estériles; entre éstas las de tipo B se recomiendan para la manipulación de MP estériles, a ser posible de elección las CSB clase II tipo B2.

Dentro de los tipos B es preferible el uso de CSB tipo B2 que extraen el 100% del aire. Además de garantizar la ausencia de recirculación de aire, definida por la calificación B2, se recomienda que dispongan de múltiple filtración con filtros HEPA/ULPA e incorporen un filtro de carbón activo.

Tipos:

Tipo A1: Recircula el 70% del aire circulante y expulsan el 30% restante al propio



recinto donde está la cabina. No apropiado para la manipulación de citostáticos.

Tipo A2/B3: Recircula el 70% del aire y extrae el 30% al exterior.

Tipo B1: Recircula el 30% del aire circulante y expulsa el 70% al exterior.

Tipo B2: No se recircula, expulsan el 100% del aire circulante. Esta modalidad es la más apropiada para la manipulación de citostáticos y biopeligrosos.

CSB de clase III: en este tipo de cabinas, el área de trabajo está herméticamente sellada, separando completamente al manipulador por medio de barreras físicas (a través de guantes incorporados a los paneles del área de trabajo). El aire interior es extraído al 100% mediante filtros HEPA y, para ser útiles en la manipulación de medicamentos peligrosos estériles, deben garantizar en todo momento una presión negativa con respecto al entorno para asegurar la ausencia de contaminación. Existen multitud de combinaciones con este tipo de cabinas, incluyendo exclusas para entrada y salida de materiales, sistemas de esterilización del material de entrada, o la asociación de varias cabinas para el trabajo en serie. Algunos fabricantes ofrecen la posibilidad de que la presión interior sea positiva con respecto a la del local, lo que garantiza la protección del material manipulado, pero no así la del manipulador y la del ambiente en la sala. En estos casos debería hablarse de aisladores o cámaras de guantes en lugar de CSB. Dada su configuración, las CSB de clase III, con presión negativa, ofrecen la máxima protección al manipulador, ya que, a la protección de exposición por contacto, añaden la protección al manipulador y al ambiente local.

Tabla 4. Principales características de las cabinas de seguridad biológicas

CLASE	TIPO	SUMINISTRO AIRE		RECIRCULACION AIRE			EXTRACCION AIRE	
		ENTRADA	HEPA	%	FLUJO	HEPA	%	HEPA
I	-	FRONTAL	NO	0	NO APLICA	-	100	SI
II	A1	FRONTAL	NO	70	VERTICAL	SI	30	SI
II	A2	FRONTAL	NO	70	VERTICAL	SI	30	SI
II	B1	FRONTAL	NO	30	VERTICAL	SI	70	SI
II	B2	FRONTAL	NO	0	VERTICAL	SI	100	SI
III	-	TRASERA	SI	0	NO APLICA	-	100	SI

En cualquier clase y tipo de CSB, parte del aire del local donde está ubicada puede penetrar en el interior de ella, incluso en las de clase III, a través de las esclusas para la introducción del material. Por ello, es importante su diseño, así como las medidas de control y mantenimiento que deben realizarse en dicha área. El acceso a estas salas debe realizarse a través de esclusas de presión positiva.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios clasifica el ambiente de las instalaciones en cuatro grados. Las especificaciones técnicas de cada tipo del área clasificada se indican en la tabla 5.

Tabla 5. Calidad y especificaciones técnicas del ambiente según la clasificación de la AEMPS

Grado	Utilidad	Max número de partículas por m ³				Nº recambios/ hora	Flujo aire m/s	Diferencia Presión (Pa)
		En reposo		En funcionamiento				
A	Operaciones de alto riesgo	3520	20	3520	20	N/A	0,45CFLH 0,30CFLV	N/A CLFH >15 aislador
B	Entorno para la zona de grado A	3520	29	352000	2900	>20	N/A	>10
C	Zonas limpias	352000	2900	3520000	29000	>20	N/A	>10
D	para realizar fases menos críticas de la preparación	3520000	29000	N/D	N/D	>10	N/A	>10

Y las equivalencias técnicas entre las clasificaciones utilizadas por diferentes organismos de referencia se recogen en la tabla 6.

Tabla 6: equivalencia entre diferentes clasificaciones de la calidad ambiental respecto al número máximo de partículas

Clasificación	Número máximo de partículas/m ³ de tamaño igual o superior a				
	0,1 micra	0,2 micras	0,3 micras	0,5 micras	5 micras
Grado ISO 5 (FS100)	100.000	23.700	10.200	3.520	29
Grado A y B (reposo)	/	/	/	/	1
Clase ISO 7 (FS 10.000)	/	/	/	/	2.930
Clase C	/	/	/	/	2.000
Clase ISO 8 (FS 100.000)	/	/	/	/	29300
Grado D	/	/	/	/	20.000

Para el manejo de medicamentos estériles, se recomienda, según la clase de CSB, unos niveles de calidad ambiental mínimos utilizando la clasificación de la AEMPS (tabla 7).

Tabla 7. Grados mínimos recomendados según el tipo de CSB y los materiales de partida en la manipulación

Clase CSB	Zona trabajo interior CSB	Entorno cabina
Cabina clase II	Grado A	Grado B (Si materiales de partida son estériles Grado C)
Cabina clase III	Grado A	Grado D

A la hora de seleccionar qué tipo de instalaciones son necesarias para la manipulación de MP hemos de atender, tanto a la necesidad de esterilidad en el producto final, si así se requiere, como a la protección del manipulador por exposición potencial a partículas o aerosoles procedentes del producto. Si bien la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos, deja claras las características de las instalaciones en la manipulación de estériles, sean o no citotóxicos, que podrían extrapolarse a MP, no hay directivas o normas españolas claras sobre las instalaciones que precisan la manipulación de MP no estériles, que también pueden generar partículas sólidas contaminantes y riesgo de exposición para el manipulador. Sí existen recomendaciones de organizaciones o asociaciones internacionales, como las de la - (ISOPP) y la - (ESOP). En la Tabla 8



se proponen las especificaciones técnicas sobre instalaciones para manipular MP en los diferentes procesos.

Tabla 8. Recomendaciones sobre localización física y las instalaciones según la actividad a realizar

Actividad	Localización	Cabina	Área de trabajo		
			Filtración HEPA	Recambio Aire/hora	Presión (Pa)
Desembalaje	Área recepción				Neutra o Negativa
Desempaquetado materia dañada	Área recepción	Clase I o recinto ventilado			
Almacenamiento	Área Almacenamiento			12	
Preparaciones no estériles	Sala separada para no estériles	Clase I o recinto ventilado		12	Negativa Mínimo 10
Acondicionamiento formas orales sin manipular	Sala separada para no estériles	Se puede prescindir de requerimientos de contención			
Preparaciones estériles	Sala ISO 7 presión negativa	CSB o aislador Ventilación externa	Requerido	30	Negativa mínimo 10
	Área separada no clasificada con presión negativa	CSB o aislador Ventilación externa	No se requiere si el aislador cumple requisitos	12	



4. ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS NO ESTÉRILES

Tradicionalmente los SF elaboran un conjunto de medicamentos no estériles, cuando concurre alguna circunstancia especial en su preparación.

Generalmente las circunstancias que hacen necesaria la elaboración de medicamentos en los SF son:

- El principio activo no está comercializado o no lo está a la dosis que necesita el paciente.
- El principio activo no está disponible en la forma farmacéutica que requiere el paciente.
- Los pacientes no toleran alguno de los componentes de los medicamentos comercializados y requieren de otras formulaciones libres de estos componentes.
- Se requieren asociaciones de medicamentos no comercializadas.

La elaboración de medicamentos no estériles se realiza de forma segregada a la preparación de medicamentos estériles. Generalmente se dispondrá dentro de la sala blanca de un área para la elaboración de estos productos.

La calidad del aire en esta zona de fabricación es menos exigente. Las buenas prácticas de fabricación (BPF) o normas de correcta fabricación (NCF), en inglés *good manufacturing practice* (GMP), establecen las siguientes condiciones:

Calidad del aire clasificada como "C":

- Para la elaboración de formas farmacéuticas líquidas no estériles (soluciones, emulsiones, etc.)



- Para el pesaje y la manipulación de principios activos sólidos, si posteriormente van a ser utilizados para la fabricación de medicamentos estériles.

Calidad de aire clasificada como "D" o superior:

- Para la fabricación de medicamentos sólidos no estériles (comprimidos, capsulas, etc).

Cuando el SF elabore medicamentos y o fórmulas magistrales peligrosas deberá disponer, además, de una zona específica y segregada para la elaboración de estos medicamentos.

Algunas formas farmacéuticas de fármacos definidos como peligrosos pueden no significar un riesgo de exposición directa en el lugar de trabajo debido a su formulación farmacéutica. Sin embargo, el polvo de comprimidos y cápsulas puede presentar un riesgo de exposición por contacto directo con la piel o por inhalación, por lo que se deberá tomar medidas de protección para el manipulador.

La utilización de medicamentos peligrosos y productos químicos peligrosos como materia prima en la elaboración de fórmulas magistrales, obliga a que las operaciones se realicen en un entorno apropiado (sala de presión negativa) y utilizando el equipamiento necesario para proteger al manipulador.

Operaciones frecuentes para elaborar estos medicamentos tales como:

- Pesada de materia prima.
- Triturado o fraccionamiento de comprimidos o apertura de cápsulas.
- Vertido de líquidos.

- Reconstitución de medicamentos peligrosos a partir de viales en polvo o liofilizados, para utilizarlos como materia prima en formulas no estériles.
- Reenvasado de comprimidos o cápsulas.

Estas operaciones exponen potencialmente al operario cuando alguno de los componentes de la fórmula es peligroso, por lo que la realización de estas operaciones y el equipamiento de protección deberán ser diferente a cuando estas mismas operaciones se realizan con materiales o productos no peligrosos.

Por todo ello, los principios activos peligrosos deben manipularse en condiciones que promuevan la seguridad del paciente, la seguridad del trabajador y la protección ambiental. El acceso a estas áreas debe estar restringido únicamente al personal autorizado a fin de proteger a las personas no implicadas en su manejo.

5. EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL

Los EPI son cualquier equipo destinado a ser llevado o sujetado por el trabajador para protegerse de uno o varios riesgos que puedan amenazar su seguridad o su salud, así como cualquier complemento o accesorio destinado a tal fin. El EPI debe ser considerado el último recurso de protección entre la persona y el riesgo, dado que protege sólo a la persona que lo lleva, mientras que las medidas colectivas protegen a todas las personas del lugar del trabajo.

En la tabla 9 se identifican las vías de exposición principales de potencial contaminación para los manipuladores.

Tabla 9. Vías de exposición de medicamentos peligrosos

Vía de entrada	T i p o de protección	Equipo a utilizar
Aerosoles	P r o t e c c i ó n respiratoria	Mascarilla
Cutánea	P r o t e c c i ó n dérmica	Guantes, bata, calzado
Ocular	Protección ocular	Gafas

RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE UN EPI ADECUADO

Para manipular MP deben utilizarse EPI que permitan una protección eficaz frente a los riesgos que motivan su uso. Previamente a la elección del EPI adecuado se debe considerar:

- Analizar y evaluar los riesgos existentes que no pueden evitarse con los medios de prevención primaria cuando se manipulan MP.
- Identificar las vías potenciales de exposición.
- Identificar las condiciones de trabajo donde puede ocurrir la exposición a MP.
- Definir las características más adecuadas que deben recoger los EPI para garantizar su función.
- Comparar los productos existentes en el mercado.
- Comprobar que cumplen con el marcado CE.
- Establecer las condiciones de uso para evitar riesgos por utilización incorrecta.
- Verificar las condiciones anatómicas.

5.1. EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL (EPIS)

Protección Corporal

Los monos protegen a los trabajadores de los derrames y las salpicaduras de medicamentos peligrosos y materiales de desecho. Los monos no deben tener costuras o cierres por los que puedan infiltrarse los medicamentos. Deben ser de manga larga con puños bien ajustados. Las batas desechables hechas con polipropileno recubierto de polietileno o de otros materiales laminados ofrecen una mejor protección que aquellas que no están recubiertas.

Las prendas de vestuario desechable a utilizar en Salas Blancas de grado A/B estarán confeccionadas con tejido no tejido a base de poliolefinas. Estas prendas, aparte de servirnos para protección del producto en áreas limpias al no generar partículas en el ambiente, están certificadas como EPI, según Categoría III (certificación por organismo exterior). Por el tipo de trabajo a realizar en una Sala Blanca, es exigible como mínimo que esta certificación cumpla para los niveles de protección de Tipo 6 (Barrera a salpicaduras de intensidad limitada), Tipo 5 (Barrera a partículas), y Tipo 4 (Barrera de pulverización). Este tipo de prendas deben cumplir, como características generales, el ajuste en puños y tobillos mediante goma, cierre con cremallera, ocultando ésta con una tapeta para mejor protección; verdugo incorporado a la prenda con goma perimetral para mejor adaptación al óvalo de la cara. Las costuras, que habitualmente será de tipo overlock interno, es recomendable que sean recubiertas ó termoselladas, a fin de evitar la presencia de los poros normales del paso de aguja.



Protector respiratorio (mascarillas)

Los aerosoles y las partículas finas son dos de los riesgos de salud más peligrosos en un entorno de trabajo y son casi invisibles en el aire que respiramos.

El contacto prolongado puede provocar el desarrollo de enfermedades graves. Las mascarillas filtrantes protegen del polvo respirable, humo y neblina acuosa (aerosoles), sin embargo, no ofrecen ninguna protección contra el vapor y gas. El sistema de clasificación se compone de las tres clases de FFP, la abreviatura FFP es sinónimo de "máscara filtrante" en inglés "filtering facepiece". Estas máscaras de respiración cubren la boca y la nariz.

Las mascarillas filtrantes ofrecen protección de tres clases contra aerosoles acuosos aceitosos, humo y partículas finas durante el trabajo.

Dependiendo de la fuga total y filtrado de partículas de tamaño hasta 0,6 micras las máscaras respiratorias se clasifican desde FFP1 FFP2 hasta FFP3 y ofrecen protección respiratoria para varias concentraciones de contaminantes. Las FFP3 protegen frente a los tipos venenosos y perjudiciales de polvo, humo y aerosoles. Sustancias o agentes patógenos tales como virus, bacterias y esporas de hongos oncogénicos y radiactivos se filtran por esta clase de protección de máscaras respiratorias. La fuga total en las máscaras FFP3 puede ascender hasta un máximo del 5% de partículas de tamaño superior a 0,6 micras.

Guantes estériles

Deben proteger las manos de los manipuladores al evitar la exposición por contacto a través de la piel; evitar la contaminación por partículas en la



preparación y microbiológica en la preparación y la administración. No todos los guantes ofrecen una protección adecuada contra la exposición cutánea a los medicamentos peligrosos. Algunos guantes permiten una penetración rápida de medicamentos peligrosos. Así, los guantes fabricados con cloruro de polivinilo ofrecen poca protección contra la exposición a medicamentos. Por otra parte, la espesura de un guante no siempre es indicativa del nivel de protección y además puede dificultar la realización de actividades laborales.

Para evaluar la resistencia de un guante a la permeación se utilizan dos parámetros:

- El tiempo de paso se define como el tiempo en minutos tras el cual se detecta el inicio del proceso de permeación, traducción del término inglés Breakthrough Time, y es lo que va a caracterizar la resistencia de un material frente a una determinada sustancia.
- La tasa de permeabilidad máxima, es el límite máximo permitido de permeabilidad por superficie y tiempo de una sustancia a través de un material. La normativa UNE- EN-374-3 establece un límite de $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{minuto}$.

La combinación de estos parámetros permite establecer un índice de permeabilidad que nos ayuda a establecer el nivel de protección que ofrece el guante, definiéndose una escala de 1 a 6, siendo 6 el grado de mayor protección.

El índice de permeabilidad no depende sólo del material del que está



fabricado el guante, sino que intervienen otros factores como las características del fármaco, el espesor del guante o el tiempo de contacto con el fármaco, entre otros.

Requisitos para Guantes para el manejo de medicamentos peligrosos:

- Estériles (salas preparación “A” y “B”) y no estériles (salas acondicionamiento “C”, sala de preparación de medicamentos No estériles y en almacenes “D”).
- Exentos de polvo.
- Cajas contenedoras estarán rotuladas con leyenda “guantes para manipulación de sustancias peligrosas y citostáticos”.
- Obligatoriedad de que el fabricante acredite la realización de test de permeación a citotóxicos atendiendo a las siguientes directrices

Las directrices más exigentes testan 9 citotóxicos. 7 obligados y 2 a elegir entre una lista predefinida. El grado de permeación permitido es 100 veces menor que el permitido en EN-374- 3:2003”. Este tipo de guantes es el recomendado en la actualidad norma americana son las que se consideran normas de calidad recomendadas para el manejo de los medicamentos citotóxicos, en este caso generalizadas a todos los MP.

Se recomienda utilizar guantes sintéticos (nitrilo, poliuretano, neopreno), que no sean alergénicos (con una concentración baja de proteínas, máximo 30 µg/g de guante, y libres de polvo, ya que el talco incrementa la cantidad de partículas en la sala de elaboración y CSB, que en caso de manipular MP pueden atraer posibles partículas aerosolizadas aumentando el riesgo de absorción en caso de exposición. El uso de guantes de vinilo no se recomienda porque su

permeabilidad es mayor que la de los otros materiales.

La combinación de los parámetros tiempo de paso y tasa de permeabilidad máxima permite establecer un índice de paso (índice de permeabilidad) que nos ayuda a establecer el grado de protección que ofrece el guante en una escala de 1 a 6, siendo 6 la mayor protección. El tiempo de paso es el tiempo en minutos tras el cual se detecta el inicio del proceso de permeación que caracteriza la resistencia de un material frente a una determinada sustancia. La tasa de permeabilidad máxima es el límite máximo tiempo de una sustancia a través de un material. El índice de permeabilidad no depende sólo del material del que está fabricado el guante, sino que intervienen otros factores como las características del fármaco, el espesor del guante y el tiempo de contacto con el fármaco, entre otros.

Existen diversos tipos de certificados para los guantes, los cuales determinan una serie de requisitos, estos son:

- Mercado CE.
- UNE-EN 420:2004+A1:2010. Guantes de protección. Requisitos generales.
- UNE-EN 374-1:3: 2004. Guantes de protección contra productos químicos microorganismos. Es la norma europea aplicable que garantiza la protección frente a productos químicos no gaseosos potencialmente peligrosos: EN-374-1 (Terminología y requisitos de prestaciones), EN-374-2 (Determinación de resistencia a la penetración) y EN-374-3 (Determinación de la resistencia a la permeación de productos químicos).
- UNE-EN 455:2010. Guantes médicos para un solo uso. Guantes médicos para un

solo uso (guantes quirúrgicos, guantes de exploración/procedimiento) y guantes médicos de puño largo: guantes destinados a uso médico para proteger al paciente y al usuario de contaminación cruzada.

- ASTM D-6978-05. Guantes para citostáticos.
- UNE-EN 388:2004. Guantes de protección contra riesgos mecánicos. No es un requisito, pero nos da información sobre la resistencia a la abrasión, el rasgado y la perforación.

Tabla 10. Utilización de EPIs, en distintos procesos.

Etapas	Guantes	Batas	Mascarilla	Gorro	Calzas
Mantenimiento CSB	SI (2 pares)	SI	SI	SI	SI
Mantenimiento sala y antesala	SI	SI		SI	SI
Desembalaje	SI (2 pares)	SI	SI		
Almacenamiento	SI	SI			



6. SISTEMAS CERRADOS

Para garantizar la reducción de la exposición a los MP de los manipuladores, hasta el nivel técnicamente más bajo posible, se recomienda, además del uso de CSB en la preparación y EPI, el empleo de sistemas cerrados, tanto en la preparación como en la administración. Se trata de dispositivos en los que el MP no entra en contacto con el medio externo, desempeñando un papel fundamental en la protección del personal manipulador frente a los efectos nocivos, no solo de los fármacos citostáticos, sino de todos los fármacos que por su toxicidad representan un posible peligro para la salud del personal sanitario.

Dichos sistemas utilizados en el proceso de preparación de MP permiten, tanto la disolución de sustancias liofilizadas, limitando el riesgo de liberación de partículas y de aerosoles mediante un mecanismo de igualación de presiones, como la manipulación y el trasvase seguros de sustancias líquidas desde su envase inicial hasta el contenedor final que se empleará en su administración, protegiendo así al personal manipulador.

Durante el proceso de administración, también existe riesgo de entrar en contacto con los MP. Aunque en la administración el grado de exposición es menor que en la preparación, la protección de los profesionales suele ser menor que la de aquellos que preparan los MP, y por tanto, es crítica la protección adecuada. Los sistemas de infusión convencionales no deben desconectarse nunca de un envase; las vías del sistema que contengan un MP únicamente se desconectarán cuando se hayan lavado con una solución salina fisiológica limpia. El uso de sistemas cerrados reduce notablemente el riesgo de derrames y



exposiciones accidentales por manipulación de los recipientes contenedores y de los sistemas de infusión en la administración.

Definición de sistema cerrado

Un sistema cerrado, se define, según la NIOSH, como un dispositivo que no intercambia aire ni contaminantes con el medio ambiente. Asimismo, define un dispositivo cerrado de transferencia de fármacos, como un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de fármacos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo. Hay que tener en cuenta que los filtros con un diámetro de poro de 0,22 micras y los filtros HEPA no retienen los vapores de los medicamentos.

Tipos de sistemas cerrados

Indicar que no todos los sistemas cerrados son igualmente capaces de proteger a los trabajadores de la exposición a MP.

En nuestro país, no existe regulación específica sobre sistemas cerrados. Sin embargo en los EEUU, la FDA regula los denominados Medical Devices, clasificándolos como dispositivo cerrado de transferencia de fármacos. Establece el código de producto ONB para dichos dispositivos, que define como aquellos sistemas que en el ámbito sanitario permiten la reconstitución y la transferencia de antineoplásicos y demás medicamentos peligrosos reduciendo la exposición del personal sanitario.

La FDA requiere que los dispositivos cumplan con los siguientes criterios:

- Herméticos
- Antigoteo

- Prevención contaminación microbiológica

En general podemos distinguir las siguientes fases del proceso de manipulación:

1. Fase de elaboración:

Sistemas necesarios para la reconstitución/dilución. Consisten en un perforador de acceso al vial sin aguja para reconstitución y dilución de medicamentos, que reduce el riesgo de goteo y exposición a aerosoles. Los accesos a vial pueden ser con anclaje o simplemente de apoyo. Generalmente disponen de un filtro de aire hidrófobo que evita el intercambio adecuado de aire durante el proceso de aspiración. El tamaño de filtro es de 0,22 micras y evita cualquier contaminación microbiológica en el momento de la extracción. Sin embargo, no está muy claro que contengan también los vapores.

Sistemas para la transferencia del fármaco del vial a la jeringa. Consta de una válvula macho cerrada para la conexión entre la válvula del punzón de acceso a vial y una jeringa luer-lock. El sello del conector se abre cuando es activado por una conexión luer hembra y queda cerrado cuando esta se desconecta. Permiten la manipulación y el transporte sin riesgo de goteos. El uso combinado de los conectores con los punzones constituye un sistema cerrado de seguridad.

Sistemas para la transferencia de la jeringa a la bolsa. Alargadera (sistema árbol): Sirve como línea de purgado. Minimiza el riesgo de contaminación en el proceso de administración. Se recomienda que la alargadera disponga de un filtro de 0,22 micras, válvula de acceso de seguridad, válvula antirretorno y cápsula con filtro hidrófobo.

Punzón a bolsa (sistema valvular). Permiten la transferencia de fármacos a través de su válvula de bioseguridad.

2. Fase de administración

Sistemas tipo árbol. Se recomienda que se conecte a la bolsa de administración en el momento de la preparación en el Servicio de Farmacia. A través de la alargadera se conectan todas las bolsas de infusión a las válvulas de seguridad del árbol. También existen sistemas de árbol que disponen de un sistema de administración incorporado. Ninguno de estos dispositivos debe ser desconectado.

Sistemas valvulares. Se trata de un sistema de administración que conecta una a una las diferentes mezclas que conforman el tratamiento del paciente mediante conexiones y desconexiones seguras. Con este sistema, el medicamento se dispensa elaborado desde el servicio de farmacia en una bolsa con un punzón que no es necesario purgar y que se conecta a una alargadera a través de una conexión cerrada luer macho. Dado que este sistema permite hacer conexiones y desconexiones en un ámbito cerrado, una vez infundida la medicación de una bolsa se desconecta la alargadera del punzón a la bolsa, se desecha la bolsa vacía con su punzón y se vuelve a conectar una nueva bolsa.

Sistemas cerrados con código ONB

- Phaseal: incluye adaptador del vial, inyector y sistema de transferencia a bolsa. Consiste en un sistema equilibrado de presiones. Estos adaptadores disponen de aguja, pero esta viene protegida. El inyector es un sistema de transferencia cerrado del medicamento, gracias a la doble membrana elastomérica fuertemente sellada. Este sistema evita la contaminación por inhalación, además de la



liberación de aerosoles, e impide también la liberación de vapores. También evita la contaminación por contacto. El vial tapado con Phaseal permanece sellado desde el momento en el que se coloca en el vial, manteniendo la estabilidad microbiológica del medicamento.

- Equashield: Dispone de adaptador, inyector y conector. Presenta la peculiaridad de que la jeringa lleva incorporado el inyector. Incorpora un sistema de intercambio de aire-líquido de doble aguja para equilibrar las presiones.

Recomendaciones para la utilización de sistemas cerrados

- La selección debe hacerse considerando los diferentes riesgos asociados a todo el proceso.
- No todos los sistemas cerrados confieren el mismo grado de protección al manipulador.
- La utilización de sistemas cerrados en la elaboración debe de ir acompañado con el resto de medidas de protección para el manipulador.
- Es necesario utilizar todos los componentes de los distintos sistemas cerrados.
- En la selección del sistema cerrado hay que evaluar también el riesgo de lesiones mecánicas y su manejabilidad.
- No se pueden combinar elementos de distintos fabricantes.
- Se debe utilizar un punzón o adaptador por vial.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Medicamentos Peligrosos. Medidas de Prevención para su preparación y administración. Documento Técnico. 87.1:16.
2. Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat. Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana. (Equipamiento). Consellería de Sanitat Universal/ Salut Publica. Generalitat Valenciana.
3. Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat. Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana. (Instalaciones). Consellería de Sanitat Universal/ Salut Publica. Generalitat Valenciana.
4. VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria. Medicamentos peligrosos (nº6).Barcelona: Bayer Hispania SL, 2016.