

Gases medicinales, nuevos medicamentos

El Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, por el que se regulan los gases medicinales desarrolla la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la cual, en su artículo 54 bis, establece: “*los gases medicinales tienen la consideración de medicamentos especiales y, en consecuencia, están sujetos al régimen previsto en dicha Ley, con las particularidades que reglamentariamente se establezcan*”. En esta disposición se desarrollan las particularidades aplicadas a la autorización, así como a la comercialización y dispensación de los gases medicinales. Transcurrido el periodo de 18 meses establecido como prórroga de comercialización, la vigencia del Real Decreto se inicia realmente en agosto de 2005. Estos cambios legislativos han provocado una situación excepcional en el campo de la regulación de medicamentos ya que una mayoría de los gases medicinales considerados, hasta entonces, productos sanitarios son ahora medicamentos especiales. Ello afecta especialmente a la industria gasística, a la administración sanitaria y, en el hospital, a los técnicos de mantenimiento y al servicio de farmacia. Los fabricantes se han visto obligados a adaptar las instalaciones, procedimientos y controles a los exigidos para la industria farmacéutica. Así, deben aplicar las normas de correcta fabricación vigentes en la Unión Europea y deben ser autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre).

Los gases medicinales son gases o mezclas de gases destinados a estar en contacto directo con el organismo humano o animal y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, tiene capacidad para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar procesos patológicos. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico *in vivo* o para conservar y trasplantar órganos, tejidos y células destinadas a trasplante, siempre que estén en contacto con ellos. Se incluyen dentro de la denominación de gases medicinales, además del O₂, el N₂O y N₂. Estos gases se distribuyen en cilindros de ace-

ro, para O₂, con una presión de 150/200 bar y en estado líquido almacenados en tanques o recipientes criogénicos móviles. Las mezclas aumentan las posibilidades terapéuticas y diagnósticas dependiendo de los gases utilizados. No se incluyen bajo esta denominación otros productos gaseosos utilizados en instituciones sanitarias como aire medicinal, CO₂, Ar, He, etc.

Consideración especial merece el óxido nítrico (NO) que está registrado en España como especialidad farmacéutica (INOMax[®] código ATC, R07AX) de uso hospitalario indicada en el tratamiento del fallo respiratorio hipóxico asociado a la hipertensión pulmonar persistente en neonatos de ≥ 34 semanas de gestación. Para su empleo en adultos con SDRA grave se requiere, por tanto, una autorización como uso compasivo. El NO industrial se continúa utilizando en nuestro país para esta indicación. Este medicamento fue autorizado por la EMEA en 2001 por el procedimiento centralizado (2309/93/CEE). INOMax[®] no se diferencia, por tanto, de otras especialidades farmacéuticas y no se ve afectada por esta normativa, aunque presente unas características singulares por el estado físico del principio activo, el acondicionamiento y los procedimientos de pedido y facturación. En la actualidad están aprobados ensayos clínicos de carácter internacional para solicitar la autorización de nuevas indicaciones. Cualquier otro gas medicinal que se pretenda utilizar en el futuro, con finalidad terapéutica requiere, para autorizar su comercialización, la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia en los términos establecidos por la legislación española para las especialidades farmacéuticas. Previsiblemente, el próximo gas que deberá ajustarse a la normativa recientemente aprobada será el xenón, un gas noble utilizado en anestesia desde 1946 y cuyo perfil terapéutico se aproxima a las condiciones ideales para un anestésico, aunque una de sus limitaciones sea el precio elevado. No obstante el progreso en los dispositivos de administración ha permitido la reducción del consumo por el paciente y una disminución importante del coste. Estudios recientes parecen confirmar la utilidad del xenón en UCI como agente sedante con un buen perfil de seguridad.

El oxígeno es el gas medicinal más ampliamente utilizado y responde a las exigencias establecidas para cualquier medicamento en relación a la eficacia, seguridad y calidad. El tratamiento con oxígeno tiene como objetivo incrementar la presión parcial de oxígeno en la sangre

arterial, mediante un aumento de la concentración o presión de oxígeno en el aire inspirado. Esta capacidad abre la posibilidad de nuevas indicaciones como su uso perioperatorio para reducir la infección de la herida quirúrgica en donde ha demostrado su efectividad y coste-efectividad frente a la no intervención. La oxigenoterapia mejora el *cor pulmonale*, incrementa la función cardiaca, reduce la policitemia, mejora las funciones neurológicas y el metabolismo pulmonar, reduce la hipertensión pulmonar y revierte la impotencia. El tratamiento prolongado con oxígeno es la única intervención terapéutica conocida que aumenta la expectativa de vida de los pacientes con EPOC. Asociado a la rehabilitación pulmonar también mejora la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.

La utilización de oxígeno no está exenta de efectos adversos atribuidos a una toxicidad directa sobre el sistema nervioso central cuando se alcanzan altas presiones parciales (> 1.000 mmHg) y a sus efectos sobre los capilares que puede provocar fibroplasia retrolental y fibrosis pulmonar.

La calidad de estos nuevos medicamentos hace referencia a la riqueza del gas y a los niveles máximos de impurezas de acuerdo a lo establecido en las respectivas monografías de la Real Farmacopea Española (RFE). Para el oxígeno ($O_2 \geq 99,5\%$, $CO \leq 5$ ppm, $CO_2 \leq 300$ ppm y $H_2O \leq 67$ ppm). A pesar de los riesgos atribuidos a las impurezas, en situaciones muy concretas estas pueden ser, incluso, beneficiosas. Así, la contaminación de N_2O por NO (< 10 ppb) procedente del sobrecalentamiento del NO_2NH_4 , utilizado como materia prima, mejora la oxigenación arterial de adultos y niños en UCI.

Para que el paciente con EPOC sometido a oxigenoterapia obtenga los beneficios deseados se requiere una indicación correcta, que el flujo de oxígeno sea el adecuado para corregir la hipoxemia y que la duración del tratamiento sea superior a 15 horas/día. Algunos estudios realizados sobre oxigenoterapia domiciliaria han puesto de manifiesto importantes deficiencias en la calidad del tratamiento. Entre ellas debe destacarse el uso en indicaciones cuya eficacia no ha sido probada, el mantenimiento del tabaquismo, el bajo cumplimiento en las condiciones establecidas (> 15 horas/día) y el flujo inadecuado del gas. Debido a que los proveedores de oxígeno disponen de información de los consumos sería posible reducir el impacto de algunas de estas deficiencias si se estableciera una coordinación eficaz con el hospital de referencia, de acuerdo con lo establecido en la Orden Ministerial del 3 de marzo de 1999 para la regulación de los tratamientos de terapia respiratoria a domicilio en el Sistema Nacional de Salud. La colaboración de los servicios de farmacia hospitalaria con los servicios de neumología puede ser de gran utilidad para mejorar la calidad de la oxigenoterapia y controlar el elevado gasto para el sistema público de salud. En 2004 el coste de gases medicinales en la Comunidad de Castilla y León superó los 3,5 millones de euros, de

los cuales 800.000 correspondieron al oxígeno domiciliario.

De acuerdo con los resultados obtenidos en algunos hospitales españoles, la oxigenoterapia domiciliaria, bajo la adecuada supervisión y control del hospital de referencia, es una terapéutica costo-efectiva. Así, en el grupo de pacientes bajo supervisión se demostró una reducción en las visitas a las unidades de urgencia, menor número de hospitalizaciones y descenso en el uso de recursos hospitalarios.

El N_2O , con no menos del 21% de O_2 , es utilizado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general, en combinación con otros anestésicos, relajantes musculares, analgésicos, etc. El nitrógeno líquido es utilizado en criobiología y crioterapia. Su uso es frecuente para la conservación de células, fluidos, tejidos, etc., así como para eliminar tumores cutáneos, nódulos, pecas, verrugas, retinoblastomas, etc. La administración por error de N_2 en lugar de O_2 ha sido causa de accidentes graves en hospitales españoles.

Desde junio de 1997, los gases medicinales son considerados en Francia medicamentos. El oxígeno medicinal recibió el 10 de junio de 1999 una autorización de "puesta en el mercado". Esta denominación modificó la responsabilidad del farmacéutico hospitalario en Francia. En España, el efecto de la nueva regulación de los gases medicinales supondrá nuevas actividades al servicio de farmacia hospitalaria que lógicamente deberán ser incorporadas en relación con los medios disponibles.

En primer lugar el servicio de farmacia sería responsable de la adquisición mediante la selección de proveedores entre los autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo cuyos productos se ajusten a las exigencias de calidad establecidas en la Real Farmacopea Española. Asimismo, el farmacéutico debería estar incorporado al grupo de trabajo encargado de la elaboración de los pliegos de prescripciones técnicas que rigen en el consumo abierto para determinación tipo de gases medicinales con destino a centros dependientes de las gerencias regionales de salud de las comunidades autónomas.

Para la correcta gestión de los gases medicinales en los hospitales los farmacéuticos deberíamos promover la constitución de unas comisiones pluridisciplinares sobre seguridad con participación de las direcciones médica y de enfermería, los servicios de neumología, anestesia, UCI, medicina preventiva, mantenimiento y farmacia, así como del responsable de la prevención de riesgos laborales. El objetivo prioritario de esta comisión sería elaborar las guías de seguridad de: almacenamiento, manejo y utilización de gases medicinales similares a las promovidas por la *Compressed Gas Association* actualizadas en 2002 (<http://www.cganet.com>) y otros organismos europeos.

La manipulación de gases medicinales implica riesgos tanto en el circuito hospitalario (conectores inapropiados, tuberías cruzadas, daños en tuberías durante la construcción/mantenimiento, gases extraños, sustitución de oxí-

geno por nitrógeno, sobrepresión en tubería, etc.) como en la distribución en cilindros (gas erróneo, cilindro mal etiquetado, válvula modificada, cierre de válvula alterada, pérdidas en la válvula de protóxido de nitrógeno, no utilizar válvulas de reducción al rotámetro de oxígeno, rellenado de cilindros de oxígeno en el propio hospital, decoloración de etiquetas, etc.). Las guías de seguridad deben normalizar los procedimientos de manipulación y control para minimizar los riesgos asociados al uso de gases medicinales.

Actualmente se dispone de instrumentos adecuados para realizar un control de los gases en el hospital como los distribuidos por FONOTEST, S.L. (<http://www.fonotest.com>). MEDIGAS FP99 es un equipo portátil que mide directa y simultáneamente: O₂, N₂O, N, CO₂, aire medicinal y la presencia de contaminantes en este, como SO₂, CO y NO₂, simplificando el control de los gases distribuidos mediante tuberías en los centros hospitalarios y el PM3010 que mide N₂O en puntos críticos como quiró-

fanos, reanimación, UCI, etc. Permite detectar fugas ya que dispone de control de TLW y monitorizar las concentraciones de N₂O (< 100 ppm) en zonas sensibles del hospital de forma rápida y económica para medir la exposición ocupacional a los gases anestésicos de técnicos, cirujanos, anestesistas, personal de enfermería, etc.

En definitiva, la nueva normativa sobre gases medicinales afecta a los farmacéuticos de hospital y amplía nuestra responsabilidad a un nuevo grupo de medicamentos. No obstante, parte de esta responsabilidad debe ser compartida con otros profesionales cuya contribución es importante para mejorar la seguridad de uso de los gases medicinales en el hospital.

A. Domínguez-Gil Hurlé

*Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario.
Salamanca*