

Guía

de manejo de
medicamentos
citostáticos

Autores:

Gerardo Cajaraville

María José Tamés

Instituto Oncológico • San Sebastián



LA VIDA POR DELANTE

Índice

	<u>Pág.</u>
1. LA PROBLEMÁTICA DE LA MANIPULACIÓN DE CITOSTÁTICOS	7
1.1. Recuerdo histórico	7
1.2. Nuevos datos de interés	13
2. SITUACIÓN ACTUAL	17
3. OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	20
4. PUESTA EN MARCHA DE LA NORMATIVA	21
4.1. Necesidad de una normativa propia..	21
4.2. Aspectos a considerar desde el punto de vista de seguridad del paciente:.....	22
4.3. Aspectos a considerar desde el punto de vista de seguridad de los manipuladores:.....	22
4.3.1. Vías de entrada.....	22
4.3.2. Factores del riesgo.....	23
5. EL CIRCUITO DE PRESCRIPCIÓN, PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.....	24
6. CRITERIOS DE SELECCIÓN ENTRE PRESENTACIONES COMERCIALES	24

7. PROCEDIMIENTO DE RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO	27
7.1. Recepción	27
7.2. Almacenamiento	29
8. PROCEDIMIENTO DE VALIDACIÓN	30
8.1. Validación farmacéutica	30
8.2. Hoja de trabajo	31
8.3. Etiqueta	33
8.4. Estabilidad y compatibilidad de los citostáticos	33
9. PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN ...	43
9.1. Instalaciones	43
<i>9.1.1. Area de Trabajo</i>	43
9.1.1.1. Características estructurales.....	43
9.1.1.2. Normas en el área de trabajo.....	47
9.1.1.3. Limpieza.....	48
<i>9.1.2. CBS</i>	48
9.1.2.1. Clasificación.....	49
9.1.2.2. Características de funcionamiento	51
9.1.2.3. Sistemática de Limpieza.....	52
9.2. Material de protección	54
9.2.1. <i>Guantes</i>	54
9.2.2. <i>Bata</i>	55
9.2.3. <i>Gorro</i>	55
9.2.4. <i>Mascarilla</i>	55
9.2.5. <i>Gafas con protección lateral</i>	55
9.2.6. <i>Calzas o calzado específico para la sala de preparación</i>	55
9.3. Sistemática de preparación	56
9.4. Dispensación	61

10. PROCEDIMIENTO DE TRANSPORTE...	62
11. PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN	63
11.1. Protección ambiental y del manipulador	63
<i>11.1.1. Protección del manipulador</i>	<i>63</i>
<i>11.1.2. Protección ambiental</i>	<i>64</i>
11.2. Prevención de errores.....	65
11.3. Prevención y tratamiento de extravasaciones	67
<i>11.3.1. Factores de riesgo.....</i>	<i>69</i>
11.3.1.1. Relacionados con el paciente ...	69
11.3.1.2. Relacionados con el medicamento.....	71
<i>11.3.2. Prevención de la extravasación. Técnica de administración</i>	<i>71</i>
<i>11.3.3. Tratamiento de la extravasación.....</i>	<i>73</i>
12. PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO DE RESIDUOS	77
12.1. Bases legales.....	78
12.2. Tipos de residuos.....	78
12.3. Material necesario.....	81
12.4. Manipulación y almacenamiento	81
12.5. Eliminación.....	82
13. PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO DE EXCRETAS.....	83
14. PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO DE DERRAMES Y EXPOSICIONES ACCIDENTALES	84
14.1. Actuación ante derrames.....	84
14.2. Equipo de derrames.....	86

14.3. Tratamiento de exposiciones accidentales	86
15. FORMACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL PERSONAL.....	87
15.1. Adiestramiento.....	87
15.2. Restricciones.....	88
15.3. Monitorización	89
15.4. Aspectos legales	92
16. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD....	92
17. BIBLIOGRAFÍA.....	97

Guía de manejo de medicamentos citostáticos

1. La problemática de la manipulación de citostáticos

1.1. Recuerdo histórico

El efecto carcinógeno de los citostáticos cuando se administran a dosis terapéuticas ha sido firmemente establecido tanto en modelos experimentales animales como en la práctica clínica, donde se ha evidenciado un aumento del riesgo de segundas neoplasias en pacientes previamente tratados con quimioterapia.

La preocupación sobre un posible riesgo ocupacional surge tras la publicación de Falck en 1979 (1) en la que, mediante la aplicación del test de Ames, se evidenció la presencia de mutagenicidad en concentrados de orina de enfermeras que manipulaban citostáticos. Los valores de mutagenicidad obtenidos eran mayores que los de personal no expuesto, que fue utilizado como control, y se incrementaban a medida

que avanzaba la semana, sugiriendo que la mutagenicidad podía tener su origen en una absorción de los citostáticos como consecuencia de la exposición ocupacional. En los años posteriores, diversos autores intentaron confirmar este riesgo. Dada la dificultad de determinar la presencia de trazas de citostáticos en el organismo de los manipuladores por métodos directos, la absorción de los mismos se estudió a través de métodos indirectos, cuya principal limitación es la falta de sensibilidad y/o especificidad, o bien a través de la investigación de posibles efectos relacionados con la absorción, como la presencia de alteraciones cromosómicas o problemas reproductivos. Al menos 3 estudios epidemiológicos relacionaron la exposición a citostáticos con un incremento de la incidencia de aborto espontáneo, malformaciones y embarazos ectópicos (2-4), aunque la metodología de estos estudios fue parcialmente cuestionada por otros autores.

A principios de los 80, Nguyen y col (5) demostraron que la mutagenicidad detectada en la orina de un grupo de manipuladores que preparaban citostáticos en cabinas de flujo laminar horizontal, desaparecía cuando la preparación se realizaba en una Cabina Biológica de Seguridad (CBS). Estos resultados fueron confirmados posteriormente por otro grupo (6) y contribuyeron decisivamente a la recomendación de llevar a cabo la preparación de las dosis en CBS.

A mediados de los 80 se alcanza un consenso internacional sobre la necesidad de adoptar medidas de protección en los procesos de manipulación. Se considera que, aunque la significación clínica del riesgo ocupacional asociado a la exposición continuada a bajos niveles de medicamentos citostáticos no está firmemente establecida, existen suficientes indicios de que puede verificarse una absorción de los mismos, pudiendo asociarse a efectos mutagénicos, genotóxicos y reproductivos, cuya prevención hacía aconsejable la adopción de medidas de protección, especialmente si se consideraba el largo período de latencia que puede separar la exposición a un carcinógeno y el desarrollo clínico de la enfermedad. Se consideró, además, que sólo era posible establecer esta causalidad a través de estudios epidemiológicos que por sus características resultaban prácticamente inviables (variabilidad, prospectivos, a muy largo plazo, etc)

Diversas asociaciones, instituciones y organizaciones elaboraron recomendaciones de manejo de citostáticos (tabla I). Algunas fueron revisadas pocos años después, pero en general las últimas versiones introdujeron pocos cambios y su contenido se ha considerado vigente hasta la actualidad. En ellas se presta especial atención a la protección ambiental, la protección del manipulador y la técnica de manipulación. Durante las 2 últimas décadas la mayoría de los hospitales ha centralizado la preparación en los Servicios de Far-

Tabla I: Recomendaciones de manejo de citostáticos (7-25)

Manejo de medicamentos citostáticos. SEFH (1986,1987)
ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxics in hospitals. Am J Hosp Pharm 1985;42:131-7
OSHA work practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic drugs. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1193-1204
ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxics and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm 1990;47:1033-49
Controlling occupational exposure to hazardous drugs (OSHA) Am J Health-Syst Pharm 1995; 52: 1669-85
Oncology Nursing Society. Standards for cancer nursing practice. Oncology Nursing; 1982.
Powell L, ed. Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice. Oittsburg: Oncology Nursisng; 1982.
Clinical Oncology Society of Australia. Guidelines for safe handling of antineoplastic agents. Med J Aust 1983; 1: 426-8.
AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. JAMA 1985; 23: 1590-2.

Tabla I: Continuación

Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic drugs). Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Society of Hospital Pharmacists; 1993.

Davis J, Jackson J, Kirsa, S et al. SHPA standards of practice for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments. Melbourne, Australia: Society of Hospital Pharmacists of Australia; 1997:8-1-8-10.

Eitel A, Scherrer M, Kümmerer K. Manejo de citostáticos. Una guía práctica en colaboración con ISOPP. Instituto para Medicina Ambiental e Higiene en los Hospitales, Hospital Universitario Friburgo. 1ª Edición en español, Mayo 2000.

Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service (Quapos 2000). Published by the Institute for Applied Healthcare Sciences (IFAH e. V.) for the German Section of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) as the result of the 7 th North German Cytostatics Workshop (NZW), January 1999.

Marc Guidelines. <http://www.marcguidelines.com/>

Tabla I: Continuación

<p>EU GMP Guide: EU Guide to Good Manufacturing Practice, Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, Directorate General III, Industry (III/2244/87-EN, Rev.3; January 1989).</p>
<p>Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, Directorate General III Industry (III/2244/87-EN, Rev.3; January 1989).</p>
<p>Revision of Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, Directorate General III, Brussels, 9 September 1996</p>
<p>British Standard BS 5726 Part 2, 1991.</p>
<p>USP XXIII: USP-NF General Information/ Sterile Products for Home Use(-1206); 1963-74.</p>

macia y en la actualidad la práctica totalidad de los mismos lleva a cabo esta actividad de forma rutinaria. Aunque hemos tenido la impresión de que el problema estaba resuelto y esta actividad se había "estabilizado", algunos datos recientes ponen de manifiesto la necesidad de llevar a cabo una profunda revisión.

2.1. Nuevos datos de interés

Algunos citostáticos presentan una presión de vapor lo suficientemente baja como para que se produzca una vaporización a temperatura ambiente, según se desprende del estudio realizado por Connor y col (2000), en el que han demostrado que la ciclofosfamida, carmustina y mecloretamina se comportan como mutágenos en el test de Ames si se reúnen en un ambiente cerrado el citostático y reactivo (las placas de cultivo), a temperatura de 23°C, sin necesidad de ponerlos directamente en contacto (añadir el citostático a las placas de cultivo). La trascendencia de este hecho es enorme puesto que los filtros HEPA son capaces de retener las partículas y los aerosoles, pero no los vapores, que circularían libremente. En aquellas CBS clase II tipo A, que no canalizan el aire extraído al exterior de la sala de preparación, los vapores de citostáticos serían liberados al ambiente del recinto de preparación. Incluso en las CBS clase II tipo B, que canalizan el aire extraído al exterior del recinto, el riesgo de contaminación ambiental aumenta considerablemente, especialmente si la CBS no está en funcionamiento permanente 24 horas al día, 365 días al año. Trabajos realizados en Duisburg (Alemania) por K.G. Schmidt (27) fueron incapaces de detectar niveles de citostáticos en filtros HEPA procedentes de CBS, cuando era previsible que éstos estu-

vieran altamente contaminados. Los autores sugieren que los aerosoles generados en la preparación que se depositan en los filtros, se evaporan posteriormente y los atraviesan.

La disponibilidad de técnicas analíticas más sensibles ha permitido detectar contaminación por citostáticos en numerosas zonas de las áreas de preparación y administración, tales como manillas, teléfonos, teclados de ordenador, etc., a pesar de la aplicación de las guías publicadas (28). El estudio fue realizado en 6 hospitales de EEUU y Canadá en los que se aplicaban las medidas de protección habituales (CBS, material de protección, etc). En un estudio realizado en Italia se han obtenido resultados comparables (29).

Paralelamente, el desarrollo de una técnica que combina la cromatografía de gases y la espectrometría de masas ha permitido establecer un método sensible y específico para determinar ciclofosfamida en orina. Los análisis realizados por Sessink y col han puesto de manifiesto la existencia de niveles detectables en orina de manipuladores a pesar de la aplicación de las medidas habituales de protección. En un estudio posterior, cuyos resultados son a la vez preocupantes y desalentadores, la adopción de medidas más estrictas que incluían una revisión del funcionamiento de las CBS, el uso de mascarillas específicas y doble guante, no consiguió disminuir los niveles de ciclofosfamida detectados en orina (30).

Se han realizado estudios que ponen de manifiesto la presencia de contaminación externa en una parte de los viales o ampollas de citostáticos suministrados por la industria farmacéutica. Esta contaminación genera un riesgo potencial no sólo para el personal implicado directamente en la preparación, sino también para el encargado de las labores de almacenamiento, reposición de stocks, etc. (van Robays habla de este trabajo hecho en la Universidad de Lieja durante la reunión de la British Oncology Pharmacy Association en septiembre 2000).

A lo largo del año 2000 diversos Servicios de Farmacia de hospitales españoles han comunicado la aparición de síntomas tales como sabor metálico o signos de irritación en personal encargado de la preparación y/o administración de citostáticos. Tenemos constancia de que al menos 6 hospitales han detectado estos efectos sin que hasta el momento se haya establecido el agente causal. En algunos casos, la implantación de medidas adicionales de protección se ha asociado a una disminución de los efectos detectados.

Por otra parte es interesante destacar que, aunque la mayoría de los hospitales donde se manipulan citostáticos disponen de guías y protocolos, no siempre se consiguen los resultados esperados. Algunas posibles explicaciones serían:

- Se ha concedido una relevancia excesiva a

la seguridad aportada por las CBS y no se ha prestado atención a la infraestructura general del área de preparación que requiere gradientes de presión, tratamiento del aire, etc. Con frecuencia el volumen de inversión y la escasez de espacio disponible han obligado a la implantación de unidades subóptimas.

- La escasez de recursos en relación al creciente volumen de trabajo dificulta la aplicación de los procedimientos establecidos y pone en peligro la seguridad y calidad de la preparación.

- En ocasiones los protocolos se implantan de forma aislada, sin poner en marcha un programa educativo completo que garantice la adecuada información y entrenamiento del personal.

- La ausencia de auditorías que comprueben el grado de cumplimiento facilita una relajación de las medidas de seguridad.

En un intento de limitar la contaminación durante la preparación y administración se están estudiando sistemas cerrados, con los que se elimine el riesgo de liberar tanto aerosoles como vapores. A nivel internacional el más extendido hoy en día es el sistema PhaSeal[®], el cual incorpora un sistema de dobles membranas que evitan la fuga de medicamento al exterior y una cámara de expansión para neutralizar las diferencias de presión dentro del vial. Las experiencias de uso parecen bastante satisfactorias llegándose a eliminar prácticamente la contaminación (31,32). Este

sistema no está todavía comercializado en España. Sin embargo, disponemos de otros orientados a la administración, que evitan la necesidad de realizar múltiples conexiones y desconexiones durante la administración.

Además de todos los aspectos mencionados anteriormente, que se refieren a la seguridad de los manipuladores, recientemente se ha prestado atención a la seguridad del paciente, a partir de la publicación de varios casos en los que la administración inadvertida de dosis erróneamente altas tuvo consecuencias fatales para el paciente. El impacto social de los errores de medicación en quimioterapia ha sido tremendo, especialmente en EEUU, y ha motivado un movimiento general para adoptar medidas que minimicen el riesgo para el paciente. Del mismo modo existe un interés creciente en garantizar la calidad de la preparación mediante la aplicación de las normas de buena manufactura, que aunque hasta hace pocos años sólo se circunscribían al ámbito industrial, en la actualidad constituyen una exigencia adicional ineludible que hace necesaria una mejora de las instalaciones y una revisión de los procedimientos.

2. Situación actual

Los estudios realizados en la década de los 80 sugerían que las medidas propuestas en aquel entonces eran adecuadas para proteger a

los manipuladores. Sin embargo, estos hallazgos estaban basados en la aplicación de métodos biológicos muy poco sensibles, tales como el test de Ames. Los nuevos métodos químicos, cuya sensibilidad es incomparablemente más alta, han puesto de manifiesto que las medidas aplicadas no impiden la contaminación ambiental, ni posiblemente la absorción de una parte de la misma por parte de los manipuladores. Es, por tanto, necesario proceder a una revisión de nuestros procedimientos para dar respuesta no sólo a la necesidad de una mejor protección de los manipuladores, sino además a la creciente demanda de garantizar la seguridad del paciente.

Desde el punto de vista de seguridad ocupacional, debemos concentrarnos en disminuir la exposición hasta el mínimo nivel razonablemente posible. Conceptualmente los objetivos generales pueden ser los siguientes:

- Disminuir la generación de contaminación, mediante:
 - La aplicación estricta de la normativa aprobada. Las principales fuentes de contaminación son la formación de aerosoles y los derrames.
 - Una adecuada formación del personal y una evaluación periódica del grado de cumplimiento de los procedimientos.

- La utilización de sistemas cerrados de preparación - administración.
 - La dotación de recursos humanos adecuados a la carga de trabajo, con objeto de que sea posible la aplicación rigurosa de la normativa apropiada.
 - La puesta en marcha de sistemas de programación del trabajo, para amortiguar los picos de actividad, que constituyen un factor de riesgo para el seguimiento de los procedimientos. Recientemente se ha propuesto un sistema de estandarización de dosis, o dosis modulares (*dose banding*), que permite una aproximación a la dosis de cada paciente con una desviación inferior al 5%, mediante la combinación de varias unidades de dosificación preelaboradas (33).
- Evitar la extensión de la contaminación generada, mediante:
 - La aplicación estricta de la normativa aprobada. Los principales factores a considerar para minimizar la extensión de la contaminación son el aislamiento de la zona de preparación, la descontaminación periódica del área de preparación y administración, y el tratamiento adecuado de residuos y

excretas. Un aspecto que merece especial atención es la necesidad de mejorar las instalaciones actuales (tratamiento de aire, aplicación de presiones diferenciales, certificación y revisión periódica de las CBS, etc) y la optimización de los procedimientos de limpieza.

- Minimizar la exposición del personal:
 - A través de una minimización de la contaminación ambiental y de la utilización de material específico de protección.

3. Objetivo de esta guía

El objeto de esta guía es doble:

- Llevar a cabo una actualización de la sistemática de manipulación de citostáticos con el objetivo de minimizar el riesgo ocupacional, a la luz de los nuevos datos disponibles y considerando especialmente aquellas áreas a las que previamente se ha prestado menos atención, y especialmente,
- Promover el desarrollo de una sistemática de trabajo que integre tanto la seguridad de los manipuladores como la del paciente.

4. Puesta en marcha de la normativa

4.1. Necesidad de una normativa propia

Aunque se han publicado muchas guías de manipulación es indispensable que cada organización elabore y apruebe la suya propia. Algunos argumentos para ello son:

- La necesidad de adaptarla a las características propias (recursos, volumen de trabajo, etc). Aunque conviene recordar que los recursos deben adaptarse a la normativa y no viceversa.
- En las guías publicadas se utilizan términos generales, que deben ser sustituidos por otros más concretos. En algunos apartados se ofrecen alternativas frente a las que es indispensable elegir una opción (por ejemplo, en tipos de CBS).
- Al participar en su realización, se facilita que se asuma y cumpla.
- Hasta el momento no se han publicado guías que aborden conjuntamente los aspectos relativos a seguridad del paciente y seguridad de los manipuladores. No parece adecuado que el personal que lleva a cabo la preparación, por ejemplo, tenga que combinar medidas que forman parte de 2 procedimientos aprobados de forma independiente (por ejemplo el de manipulación

y el de prevención de errores). Parece más razonable que esta integración sea documental y no improvisada en la práctica.

4.2. Aspectos a considerar desde el punto de vista de seguridad del paciente

- Asepsia de la preparación.
- Calidad galénica (estabilidad, compatibilidad).
- Prevención de errores de medicación.
- Técnica de administración (prevención y tratamiento de la extravasación).

4.3. Aspectos a considerar desde el punto de vista de seguridad de los manipuladores

4.3.1. Vías de entrada

Los medicamentos citostáticos presentes en el ambiente pueden ser incorporados al organismo por:

- Inhalación del polvo o aerosoles, e incluso de los vapores generados a temperatura ambiente.
- Ingestión (comida o cigarrillos contaminados).
- Penetración a través de la piel o mucosas. Los cosméticos dificultan la eliminación y pueden dar lugar a exposición continuada.

4.3.2. Factores del riesgo

La magnitud del riesgo depende de:

- La toxicidad inherente de cada citostático. Tradicionalmente se han considerado más peligrosos los agentes alquilantes. Los antimetabolitos, por ejemplo, no son mutagénicos en el test de Ames, aunque este hecho no garantiza su inocuidad. En todo caso, éste es un factor sobre el que no se puede actuar ya que viene condicionado por la prescripción médica.

- El nivel de exposición, que se relaciona con:
 - La carga de trabajo.
 - Las condiciones de manipulación.
 - Protección ambiental.
 - Material de protección.
 - Técnica de manipulación. Implica procedimientos, adiestramiento y evaluación periódica.
 - El tiempo de exposición. Es aconsejable aplicar sistemas de rotación entre el personal adiestrado.
 - La fase del proceso. Hay mayor riesgo en la preparación y los derrames accidentales, aunque las medidas de protección deben incluir todas las fases del proceso.

- Determinadas características del manipulador. Embarazo, edad reproductiva, exposición simultánea a otros agentes, etc.

5. El circuito de prescripción, preparación y administración

En la planificación y funcionamiento del circuito de prescripción, preparación y administración se debe tener en cuenta que:

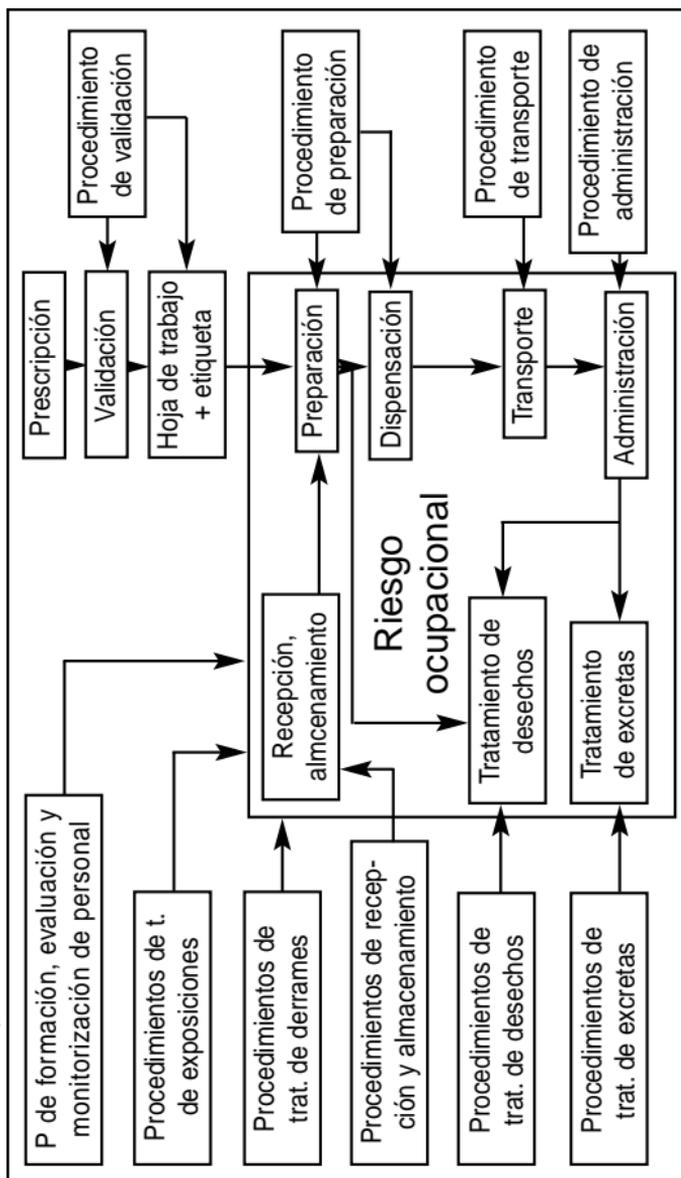
- Es igualmente importante la seguridad del manipulador y la seguridad del paciente.
- Se deben considerar todas las fases del proceso y no sólo la preparación propiamente dicha.

La figura 1 esquematiza un modelo general de funcionamiento así como las necesidades documentales. A continuación se definen los procedimientos que se han de aplicar en cada etapa.

6. Criterios de selección entre presentaciones comerciales

En el proceso de selección de los medicamentos citostáticos, a la hora de decidir las presentaciones comerciales a incluir en la guía farmacoterapéutica, se han de considerar aspectos específicos que pueden repercutir en la seguri-

Figura 1: Etapas a considerar en la normativa de prescripción y administración de citostáticos y necesidades documentales



dad. Entre otros criterios, se deben estudiar los siguientes:

- Elegir las presentaciones comerciales cuyo contenido se adapte mejor a las dosis habituales, con objeto de minimizar la manipulación.
- Son preferibles:
 - Los viales frente a las ampollas.
 - Las presentaciones en solución para uso inmediato frente a los liofilizados.
 - Las presentaciones con envase de polipropileno a prueba de rotura, frente al cristal.
- Elegir la concentración más apropiada. Nunca utilizar presentaciones de un mismo medicamento con diferentes concentraciones. Los preparados en solución con concentraciones de fácil manejo (1, 2, 5, 10, 25 mg/ml) minimizan los errores en la dosificación.
- Seleccionar entre las presentaciones comerciales aquellas en las que el sellado del vial tras la punción sea más eficiente, ya que en el caso de que este sellado sea incompleto al retirar la aguja, el riesgo de contaminación ambiental aumenta.
- Considerar la velocidad de disolución de los liofilizados y la presión diferencial del vial con respecto a la atmosférica.

- El diseño y el tamaño de los viales en relación a su contenido afectan a la facilidad para su extracción. Al aumentar la dificultad se ponen en marcha maniobras que facilitan la contaminación ambiental. La opinión de los técnicos que llevan a cabo la preparación constituye un importante factor a considerar.
- La presencia o no de conservantes afecta a la caducidad de la solución a partir de su primera utilización y por tanto, junto con la estabilidad fisico-química, condiciona la validez de las fracciones sobrantes tras la preparación de un tratamiento.

7. Procedimiento de recepción y almacenamiento

7.1. Recepción

Se establecerá algún sistema para que el personal que está realizando la recepción de un pedido sepa si éste incluye citostáticos. Por ejemplo se puede hacer constar en la nota de pedido interna.

En la recepción de un pedido que contiene citostáticos:

- Se utilizarán guantes para su manipulación.

- Se procederá a dar la recepción con la menor demora posible, ya que en el caso de que se haya producido alguna rotura durante el transporte, el paquete constituye una fuente de contaminación ambiental.
- Se ubicarán los citostáticos en su lugar de almacenamiento lo antes posible, transportándolos hasta el mismo de forma que se minimice el riesgo de rotura.
- En el caso de detectarse algún recipiente roto o humedecido, se aplicará el procedimiento de tratamiento de derrames (ver más adelante). Es aconsejable que se disponga de un equipo de tratamiento de derrames en la zona de recepción.
- Se debe exigir al laboratorio fabricante que el contenedor de transporte de los citostáticos sea fuerte y fácilmente identificable, para minimizar los daños en caso de accidente.
- Igualmente, el contenedor debe indicar la naturaleza de su contenido citotóxico e incorporar instrucciones sobre precauciones y medidas a adoptar en caso de accidente.

7.2. Almacenamiento

- Se aconseja que los citostáticos se almacenen en un área específica y debidamente identificada.

- Con el fin de evitar roturas, se recomienda que estén situados en una zona de poco movimiento y que las instalaciones estén diseñadas para evitar las roturas por caída. Los nuevos materiales de envasado como el propileno (resistente a la rotura y de menor peso) incrementan la seguridad del almacenamiento.
- En el caso especial de aquellos citostáticos que presentan gran semejanza en la denominación, envase o etiquetado, se estudiarán medidas especiales para evitar el intercambio accidental. Por ejemplo no se almacenarán en posiciones adyacentes de la balda, se considerará este criterio al seleccionar el proveedor, se añadirán señales de alerta en la hoja de trabajo, etc. Algunos alcaloides de la vinca, y las antraciclinas, entre otros, constituyen grupos de riesgo.
- Algunos citostáticos son fotosensibles y deben almacenarse protegidos de la luz.
- En el caso de citostáticos termolábiles se almacenarán en cámaras frigoríficas que dispondrán de un sistema de control de temperaturas. Ante el aumento del número de medicamentos de estas características y del elevado costo de muchos de ellos se hace necesario que estas cámaras dispongan de sistemas de alarma que

se activen cuando se salen del rango de temperatura establecido, así como de registro continuo de la misma, o al menos de registro de temperaturas máximas y mínimas.

- En el caso de que se produzca alguna rotura accidental, se aplicará el procedimiento de tratamiento de derrames (ver más adelante). Es aconsejable que se disponga de un equipo de tratamiento de derrames en la zona de almacenamiento.

8. Procedimiento de validación

8.1. Validación farmacéutica

El proceso de validación tiene importancia desde el punto de vista de seguridad del paciente.

Se realiza a partir de la prescripción médica, que deberá incluir toda la información necesaria para llevar a cabo el proceso de validación (documento GEDEFO). Implica que un farmacéutico experimentado lleve a cabo una comprobación rigurosa de los datos que aparecen en la orden médica a partir de la documentación existente en el Servicio de Farmacia e incluye las siguientes acciones:

- Recalcular la superficie corporal, dosis y reducciones.

- Comprobar la coincidencia de la prescripción con el correspondiente protocolo aprobado.
- Revisar el historial de quimioterapia del paciente, con objeto de verificar la concordancia con ciclos anteriores, que no se hayan alcanzado las dosis acumuladas máximas, etc...
- Verificar que no se ha omitido la medicación adyuvante (pauta antiemética, profilaxis antibiótica, etc.) y que ésta es apropiada para el tratamiento concreto.
- Verificar la compatibilidad y estabilidad de las condiciones en que se administrará cada medicamento.

La validación farmacéutica da como resultado final la hoja de trabajo y las etiquetas.

8.2. Hoja de trabajo

La hoja de trabajo debe ser individualizada para cada paciente e incluirá toda la información necesaria para la preparación sin que el técnico que la lleva a cabo tenga que realizar cálculos. Para cada preparación proporcionará:

- Datos de identificación del paciente.
- Detalles de reconstitución: disolvente y volumen a emplear.
- Dosis y volumen calculado: se recomienda trabajar siempre con concentraciones fijas.

Este método aumenta la seguridad cuando se aprovechan viales parcialmente utilizados, permite chequear si la dosis de la preparación final es correcta a partir del volumen y facilita el cálculo del volumen en la hoja de trabajo. Se indicará asimismo el número de envases (viales, ampollas,...) necesarios para preparar cada dosis.

- Vehículo en el que debe añadirse cada fármaco, estabilidad y condiciones de conservación.
- Precauciones o instrucciones especiales, si es que alguna preparación lo requiere.

El volumen de reconstitución merece una mención especial. Es muy importante analizar cada caso individualmente y seguir las instrucciones del fabricante, con objeto de evitar errores de dosis basados en un cálculo erróneo de la concentración final. Por ejemplo, la reconstitución de un vial de gemcitabina de 1 g con 25 ml de disolvente da lugar a una solución de 38 mg/ml (y no 40 mg/ml), debido a que se verifica un aumento de volumen tras la disolución. Si no se considera la concentración adecuada al calcular el volumen correspondiente a una dosis se comete un error del 5%. Algo parecido ocurre con el trastuzumab. Por el contrario el vial de actinomicina D de 0,5 mg debe ser reconstituido con 1,1 ml de disolvente para alcanzar la concentración final de 0,5 mg/ml ya que el contenido real del vial es 0,55 mg.

Las presentaciones con el principio activo ya en solución para uso inmediato (*ready-to-use*) re-

sultan más ventajosos. Aportan mayor seguridad en su manipulación al reducir los riesgos de formación de aerosoles y son más eficientes por presentar menos requerimientos de manipulación.

La hoja de trabajo constituye un registro en el que queda constancia de la preparación de una determinada dosis, y por tanto es aconsejable su conservación por el periodo de tiempo que cada organización determine.

8.3. Etiqueta

La información que debe suministrar será lo más completa posible e incluirá datos referentes a:

- Identificación y localización del paciente.
- Contenido del preparado: vehículo, volumen, medicamento, dosis y volumen que la contiene.
- Detalles de administración: fecha, hora, vía, duración y velocidad.
- Detalles de conservación.
- Caducidad.
- Otra información como precauciones especiales, etc...

8.4. Estabilidad y compatibilidad de los citostáticos

Es indispensable conocer la estabilidad de cada citostático en diferentes condiciones (vehículo

lo, concentración, condiciones de almacenamiento: luz, temperatura, etc). Esta información nos permitirá:

- Programar la actividad de la unidad.
- Aprovechar los viales parcialmente utilizados.
- Analizar las idoneidad de las prescripciones y de los nuevos protocolos.

A la hora de establecer los datos de estabilidad nos encontramos con una problemática general derivada de los siguientes hechos:

- Existen muchas variables que afectan a la estabilidad (vehículo, pH, temperatura, concentración, material del envase...).
- Los datos publicados son frecuentemente contradictorios o insuficientes.
- Los laboratorios farmacéuticos suelen limitar la estabilidad experimental o el plazo de estudio por motivos de posible contaminación microbiológica.
- Aunque los nuevos citostáticos se acompañan de información al respecto, no sucede lo mismo con los que llevan muchos años en el mercado.
- Existen diferencias entre excipientes en distintas formulaciones de un mismo citostático con lo que los datos publicados pueden no ser aplicables.
- La dificultad que supone el llevar a cabo estudios de estabilidad en el propio servicio de farmacia por las necesidades de

utillaje y puesta a punto de técnicas analíticas.

Por todo ello cada unidad debe adaptar la información disponible a sus características particulares y elaborar sus propias tablas. En ellas hay que considerar tanto la estabilidad físico-química como la microbiológica por posible contaminación. En este sentido siempre que sea posible se elegirá la conservación bajo refrigeración.

En el Instituto Oncológico de San Sebastián, tras realizar un estudio de contaminación de porciones sobrantes con objeto de validar nuestro procedimiento, hemos establecido unos límites máximos de tiempo de conservación para aquellos citostáticos que se presentan en solución o cuya estabilidad es superior a la que señala el laboratorio fabricante.

- Viales reconstituidos o abiertos: 7 días, salvo que la estabilidad experimental sea menor.
- Soluciones diluidas para administración: 72 horas, salvo que la estabilidad experimental sea menor.

La tabla II presenta los datos de Estabilidad-Compatibilidad que hemos adoptado, a título de ejemplo.

Tabla II: Resumen de condiciones de reconstitución, estabilidad y precauciones especiales

Citostático	Reconstitución	Estabilidad del vial	Estabilidad de la disolución	Precauciones especiales
Actinomicina D 0.5 mg	1.1 ml agua p.i.	7 días en frigo.	24 h a TA o en frigo.	Proteger de la luz si diluido. Caducidad reducida
Arabinosido de citosina 100 mg 500 mg	.1.9 ml agua p.i 9.5ml agua p.i.	7 días en frigo. 72 h en frigo.		
Bleomicina 15 mg	10 ml disolvente	7 días en frigo.	Jeringa: 72h en frigo.	
Carboplatino 50 mg/5 ml 150 mg/15 ml		7 días en frigo.	En G5% 24h en frigo.	Caducidad reducida Proteger de la luz
Ciclofosfamida 1 g	49 ml agua p.i.	6 días en frigo.	Jeringa 72h en frigo. Diluido 72h en frigo.	

Tabla II: Continuación

Cis-platino 10 mg/10 ml 50 mg/50 ml	50mg 24h a TA 10mg 72h en frigo.	SF sin manitol 72h en frigo SF con manitol 24h a TA.	Proteger de la luz Caducidad reducida
Dacarbacina 100 mg	10 ml agua p.i. Si va en solución se puede SF	24h en frigo.	Proteger de la luz Caducidad reducida
Docetaxel 20/80 mg	Disolvente propio	Uso inmediato	Caducidad reducida Consultar modo de preparación
Doxorrubicina Soluc.10mg/5 ml Soluc.50mg/25 ml	7 días en frigo.	Jeringa:72h en frigo.	

Tabla II: Continuación

Epirubicina Soluc. 10mg/5 ml Soluc.50mg/25 ml	7 días en frigo.	Jeringa: 72h en frigo.	
Etopósido 100 mg/5 ml	7 días en frigo.	24 h si C < 0,4mg/ml	Dosis max en 250ml=100mg Caducidad reducida
Fluorouracilo 250 mg/5 ml	3 días en frigo.	72 h en frigo.	
Fludarabina 250 mg	7 días en frigo.	72 h en frigo.	No C > 10mg/ml
Folinato cálcico 50 mg	4 días en frigo.	Jeringa.: 5-10 mg/ml 4 días. en frigo	Proteger de la luz si en perfusión..
Fotemustina 208 mg	24 h en frigo	48 h en frigo	Proteger de la luz

Tabla II: Continuación

Gemcitabina 200mg 1000mg	5 ml SF 25 ml SF	24 h a TA. 24 h a TA.	24 h a TA. 24 h a TA.	Caducidad reducida Precipitación vial frigorífico
Ifosfamida 1 g Irinotecan 40 mg/2 ml 100 mg/5 ml	20 ml agua p.i.	72h en frigo. 7 días en frigo.	7 días en frigo. 7 días en frigo.	Asociar a MESNA Baja estabilidad a TA
Mecloretamina Vial 10 mg Amp 10 mg/2 ml	10 ml de agua p.i. 8 ml disolvente	4 h a TA. 4 h a TA.	4 h a TA. o 6 h en frigo	Baja estabilidad
Metotrexato 50 mg/2 ml	Para cantidades 50 mg coger < 2 ml sol.+ 18 ml SF = 2.5 mg/ml	7 días en frigo.	Jeringa: 72 h frigo Diluido: 24h sin protección de la luz o 48h protegido	Baja estabilidad

Tabla II: Continuación

Mitomicina C2mg 10 mg	4 ml agua p.i. 20 ml agua p.i.	24 h a TA	Jeringa: 24h a TA Diluido:12 h	Precipita en frío. Si precipitación frigorífico, redisolución a TA.
Mitoxantrone vial 20 mg/10 ml		7 días en frío.	48 h en frío.	
Ondansetron Amp. 8 mg/4 ml			En minibolsa junto a dexametasona, 7 días en frío	Cargar ondansetron y dexametasona en distintas jeringas.
Oxaliplatino 50mg 100mg	10 ml agua p.i. 20 ml agua p.i.	48 h en frío	Uso inmediato	Utilizar G5%, nunca cloruros ni fármacos alcalinos como 5-FU

Tabla II: Continuación

Paclitaxel 30 mg/5 ml 100 mg/16.7 ml		7 días en frigo.	27 h a TA.	Caducidad reducida Equipo y suero especial sin PVC
Raltritexed 2 mg	4 ml agua p.i.	24 h en frigo.	6h.	Caducidad muy reducida
Rituximab 100 mg/10 ml 500 mg/50 ml		7 días en frigo.	12 h.	Controlar la velocidad de infusión.
Tiotepa Amp 10 mg/1 ml	4 ml disolvente (SF)	No guardar.	Inmediato.	Proteger de la luz Caducidad reducida
Topotecan 4 mg	4 ml agua p.i.	4 días en frigo.	72h en frigo.	Cmax:25-30 mcg/ml
Trastuzumab 150 mg	20 ml de disolvente	7 días en frigo	24h en frigo.	Utilizar CINA 0,9% nunca G5%

Tabla II: Continuación

Vinblastina 10 mg	10 ml SF	7 días en frigo.	Diluida 6 h en frigo 72 h en frigo	
Vincristina 1 mg/1 ml		7 días en frigo.	Diluida 72 h en frigo.	
Vindesina 5 mg	5 ml agua p.i.	7 días en frigo.	Diluida 7 días TA o frigo.	
Vinorelbina 10 mg/1 ml 50 mg/5 ml		7 días en frigo.	Diluida 24 h en frigo.	Caducidad reducida Suero de lavado posterior.

Caducidad reducida: 24 horas
Precipitación vial frigorífico: Posibilidad de precipitación a bajas temperaturas.
Caducidad muy reducida: Menos de 24 horas. No se puede dejar preparado.
Proteger de la luz: Proteger con papel de aluminio
TA: temperatura ambiente (10-25 °C)
Agua p.i.: agua para inyectables
G5%: solución glucosada al 5%.
C: concentración.
Cmax: concentración máxima.

9. Procedimiento de preparación

9.1. Instalaciones

9.1.1. Área de Trabajo

9.1.1.1. Características estructurales

- El área de trabajo estará concebida como un recinto exclusivo con acceso restringido al personal autorizado.
- Constará de al menos dos zonas bien diferenciadas, conectadas entre sí por una zona de paso (en total tres zonas):
 - Una antesala destinada al almacenamiento y acondicionamiento del material.

Una zona de paso que sirve de zona transferencia de materiales y personas a la zona de preparación y actúa de barrera frente a la contaminación, tanto microbiológica hacia la zona de preparación, como de productos biopeligrosos hacia el exterior. En la zona de paso el personal debe colocarse el material de protección cuando vaya a entrar en la zona de preparación y retirárselo cuando circule hacia la antesala. Es aconsejable la instalación de mecanismos que impidan la apertura simultánea de las 2 puertas de la zona de paso.

- La zona de preparación propiamente dicha, en que se ubica la CBS. En ella se

dispondrán el mínimo número de estantes o armarios, y se almacenará la mínima cantidad posible de material (siempre en muebles cerrados). Se recomienda que las baldas y encimeras no entren en contacto con la pared, dejando libre un espacio de unos 10-30 cm. Idealmente sólo se almacenará una pequeña cantidad de material cuya finalidad es evitar la salida a la antesala cuando se haya cometido un error en la planificación del material necesario para una preparación concreta. La antesala y la zona de preparación deben disponer de intercomunicadores de voz, ya que las puertas de comunicación no deben ser abiertas durante el proceso de preparación. También se aconseja la utilización de materiales de separación que permitan el contacto visual.

- Al menos la zona de paso y la de preparación tendrán la consideración de zonas limpias siendo sus materiales semejantes a los que se utilizan en las áreas quirúrgicas: superficies sin aristas (paredes, suelos, techos, superficies de trabajo), fabricadas con materiales lisos, no porosos y provistos de un revestimiento que permita su lavado con agua abundante (pintura plástica, resina epoxi).

- El aire de ambas zonas debe ser tratado a través de circuitos independientes que controlan tanto la entrada, previa filtración a través de un filtro HEPA, como la extracción. La climatización del aire, que preferentemente se toma del exterior, debe realizarse previamente al filtrado. Los requerimientos en cuanto a calidad del aire no están bien establecidos para instalaciones de este tipo. Muchos autores consideran que los requerimientos de las normativas que regulan la manipulación de productos estériles en el ámbito industrial pueden ser excesivos y probablemente no están pensadas para su aplicación en las unidades de citostáticos hospitalarias. Sin embargo, en la medida de lo posible, se recomienda intentar alcanzar el nivel exigido por la Unión Europea, cuya normativa exige la Clase A para el dispositivo de preparación (CBS), lo que implica que exista flujo laminar y que el número de partículas $> 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ sea inferior a 3500 (clase 100 de la USP), y la clase B para el área de preparación (máximo número de partículas $> 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3 = 3.500$ pero sin flujo laminar), aunque las clases C y D pueden ser consideradas alternativas razonables (equivalentes a las clases 10.000 y 100.000 de la USP).

- El tratamiento de aire permite aplicar gradientes de presión entre zonas para controlar el flujo de aire entre ellas. Dado que en el área de preparación debe aplicarse presión positiva para mantener la asepsia y presión negativa para evitar la salida de contaminantes biopeligrosos hacia zonas adyacentes, existe cierta controversia sobre cuál de los 2 aspectos debe prevalecer. En nuestra opinión la zona de preparación debe someterse a presión negativa para minimizar el riesgo de contaminación del entorno. Paralelamente, la zona de paso debe tratarse con presión positiva, de manera que el aire que ingrese a la zona de preparación, al proceder de esta zona que también recibe aire filtrado, sea de calidad suficiente (figura 2).
- Las CBS clase III (aisladores) pueden ser instaladas en zonas con menos requerimientos de calidad de aire y presiones diferenciales ya que se trata de sistemas más herméticos.
- El tamaño de la zona de preparación es objeto de regulación en algunos países europeos tales como Alemania (35,36) o Gran Bretaña (37). Se considera apropiada una estancia de al menos 10 m².

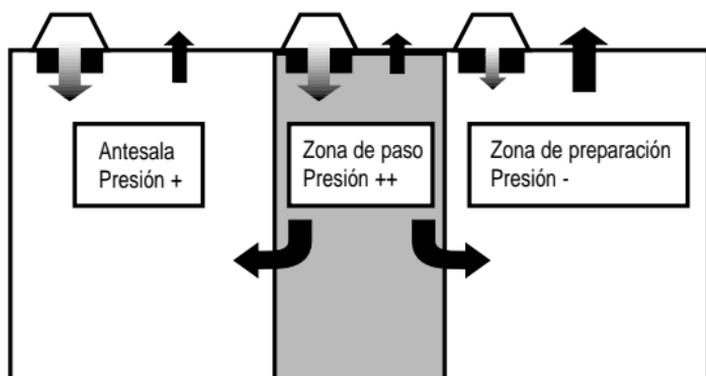


Figura 2: Representación esquemática de las 3 zonas del área de preparación con las presiones diferenciales.

9.1.1.2. Normas en el área de trabajo

- No se permitirá comer, beber, masticar chicle, fumar ni almacenar alimentos.
- Se evitarán las corrientes de aire y los movimientos bruscos que puedan provocar turbulencias en el flujo laminar de la CBS.
- El personal no utilizará maquillaje ni otros productos cosméticos ya que pueden provocar una exposición prolongada en caso de contaminación. Asimismo durante el trabajo debe evitarse el contacto de los guantes con áreas susceptibles de ser contaminadas y en particular el contacto con la cara.
- El paso a la zona de preparación se restringirá al máximo, siendo obligatorio la colocación de todo el material de protección.

9.1.1.3. Limpieza

La limpieza de la sala tiene una doble finalidad:

- Mantener las superficies limpias de polvo para mantener la clase de la sala y minimizar la carga bacteriana.
- Descontaminación de trazas de citostáticos.

El suelo se limpiará diariamente con una mopa por arrastre (nunca se barrerá) y a continuación con un detergente desinfectante (como los usados en quirófano) o con lejía. La limpieza de las paredes se hará semanalmente con agua y jabón. El material de limpieza se considerará exclusivo para el área de preparación y se desechará como si estuviera contaminado.

El personal que lleva a cabo la limpieza de la sala de preparación estará debidamente entrenado e irá provisto de material de protección (ver material de protección).

9.1.2. CBS

Las preparaciones de citostáticos deben realizarse en Cabinas de Seguridad Biológica (CBS) Clase II tipo B o Clase III (Aislador), de flujo laminar vertical.

Deberán estar certificadas y cumplir los estándares internacionales. Asimismo es importan-

te cuidar del mantenimiento de las mismas que se realizará por personal cualificado, quedando siempre debidamente documentadas (ver Sistema de Gestión de Calidad).

9.1.2.1. Clasificación

- Clase I:

No recomendada para el manejo de citostáticos. Proporciona protección para el manipulador y el ambiente pero no para el producto. Constan de un solo filtro HEPA en la salida del aire al exterior.

- Clase II:

El funcionamiento aparece reflejado en la figura 3: el flujo de aire vertical tras atravesar un filtro HEPA alcanza la superficie de trabajo, se bifurca a través de las rejillas de la misma y continua circulando por un septo interior hasta que, tras un nuevo filtrado, es impulsado por una bomba en parte de nuevo a la superficie de trabajo y el resto a través de una nueva filtración al exterior de la cabina. Se crea así una presión negativa que se compensa con la entrada de aire exterior por el frontal de la cabina. Es precisamente esta cortina de aire exterior la que actúa como protección para el manipulador. La protección del producto vendrá definida por la proporción de aire exterior

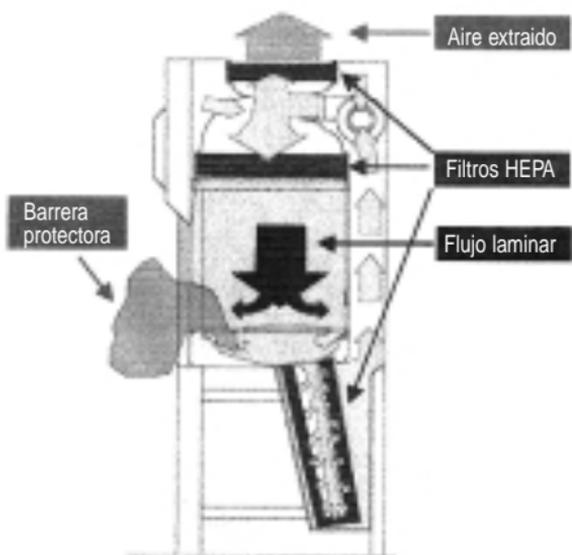


Figura 3: Esquema de funcionamiento de una CBS.

absorbida y la calidad del mismo. Se definen los siguientes tipos:

- Tipo A: recicla el 70% y expulsa el 30%, previamente filtrado, al propio recinto donde está la cabina. No son apropiadas para la manipulación de citostáticos.
- Tipo B: el aire extraído se expulsa al exterior del recinto (atmósfera)
 - B1: recicla el 30% y expulsa el 70%
 - B2: expulsa el 100%. El aire introducido procede del recinto (60% por la parte superior y 40% por la frontal). Esta modalidad es la más apropiada para la

manipulación de citostáticos pero no está disponible en el mercado español.

- B3: recicla como en la A el 70% y expulsa al exterior el 30%

- Clase III (Aisladores)

Son compartimentos de trabajo totalmente cerrados de forma que la zona de trabajo queda totalmente aislada. El aire se introduce a través de un filtro HEPA y la salida es mediante doble filtración. La manipulación se realiza a través de unos guantes fijos incorporados en la misma cabina. Los materiales se introducen en ella a través de una cámara de transferencia. Para manejo de citostáticos se recomienda que trabajen a presión negativa. En principio los requerimientos de área limpia son menores que con las de clase II.

Entre sus inconvenientes cabe destacar una mayor dificultad de operatividad que exige un período de entrenamiento mayor por parte del personal. Están muy introducidas en el Reino Unido y Francia sobre todo. Con ellas se consigue protección tanto para el manipulador como para el producto.

9.1.2.2. Características de funcionamiento

Se recomienda que esté encendida 24 horas al día. Si esto no es posible, antes de apagar se cerrará el frontal. De la misma forma al ponerla

en marcha se esperará unos segundos antes de abrirla. De esta forma se pretende evitar la salida de aire que pudiera estar contaminado al exterior. Se esperará 15 minutos antes de empezar a trabajar para realizar una purificación de posibles contaminantes.

Cuando se disponga de más de una CBS en el recinto de preparación, los sistemas de canalización para la extracción de aire al exterior deberán ser independientes.

9.1.2.3. Sistemática de limpieza

Podemos distinguir dos tipos de limpieza: la limpieza rutinaria que se realiza con cada sesión de trabajo y la limpieza profunda, también llamada a veces descontaminación.

- Limpieza rutinaria: Antes de comenzar cualquier sesión de trabajo se desinfectarán las superficies de trabajo con alcohol etílico o isopropílico de 70°. Una vez finalizada la sesión se procederá a limpiar la superficie de trabajo con agua jabonosa. Los citostáticos son generalmente hidrosolubles. El alcohol no se considera adecuado para esta limpieza de arrastre, habiéndose demostrado más eficaz el uso de agua con un jabón alcalino (38).
- Descontaminación: Tiene como finalidad llevar a cabo una labor de arrastre de posibles restos de citostáticos.

- La persona que realice la limpieza se protegerá con: bata cerrada por detrás, dos pares de guantes, gorro, gafas y mascarilla ya que puede ser necesario levantar el frontal de la CBS (protección semejante a la utilizada en los casos de contaminación o derrames).
- La limpieza se realizará con la CBS encendida y las partes móviles se limpiarán sin extraerlas del interior. Se procederá siempre desde las áreas de menor a mayor contaminación: paredes laterales de arriba abajo y luego superficie de trabajo desde el fondo hacia el exterior.
- Se utilizará agua jabonosa. La limpieza con alcohol 70° no se considera eficaz, ya que es necesaria la labor de arrastre de un buen agente limpiador (adecuado para acero inoxidable y de pH aproximado al del jabón). Se utilizarán siempre gasas o trapos húmedos. Nunca se verterá directamente los líquidos sobre las superficies, ni se emplearán limpiadores en forma de spray ya que pueden afectar el buen funcionamiento de la CBS. Hay que poner especial atención en no mojar los filtros HEPA especialmente durante la limpieza de la superficie de trabajo. El último aclarado se realizará con abundante agua destilada o desionizada.

- Tras finalizar la limpieza se pasarán las superficies con alcohol de 70°.
- El material utilizado en la limpieza debe considerarse como material contaminado a la hora de su desecho.
- El proceso de descontaminación se realizará:
 - periódicamente de acuerdo al protocolo establecido en cada centro (se aconseja hacerlo al menos semanalmente).
 - siempre que se produzca un derrame.
 - cuando se vaya a trasladar de lugar.
 - antes de proceder a las pruebas de certificación o mantenimiento.

9.2. Material de protección

9.2.1. Guantes

● Ningún material es completamente impermeable a todos los citostáticos. Se recomienda utilizar los de látex con un espesor mínimo de 0,3 mm y exentos de talco. Si no es posible se emplearán dos pares de guantes quirúrgicos de látex.

● Se recomienda cambiarlos frecuentemente: cada 30 minutos y siempre que se contaminen o se rompan.

● Con citostáticos muy lipófilos se cambiarán inmediatamente después de la preparación.

9.2.2. Bata

- Desechable y con abertura trasera, puños elásticos e impermeable en la zona delantera (pecho y vientre) y en las mangas.

9.2.3. Gorro

- Constituye un requisito de las salas "limpias". La protección de la contaminación es un objetivo secundario.

9.2.4. Mascarilla

- Es imprescindible en caso de no poder trabajar en CBS o cuando se dispone de una clase II tipo A. Hay que tener en cuenta que las de tipo quirúrgico no protegen frente a los aerosoles de citostáticos por lo que es necesario recurrir a las que cumplan la norma MT-9 y la CEN P3. La protección de estas mascarillas frente a los vapores es cuestionable.

9.2.5. Gafas con protección lateral

- Sólo son necesarias para protegerse en el tratamiento de derrames fuera de la CBS (ver más adelante).

9.2.6. Calzas o calzado específico para la sala de preparación

- Constituye un requisito de las salas "limpias". Una ventaja adicional es que con su uso se limita la "salida" de posible contaminación hacia zonas exte-

riores. En el caso de que se utilice calzado específico éste debe ser lavable y esterilizable, y deberá establecerse una sistemática de limpieza periódica.

9.3. Sistemática de preparación

Considerando las distintas etapas del circuito, la de la preparación es la que conlleva un mayor riesgo para el manipulador. Sin embargo, es importante considerar también la seguridad del paciente, ya que los potenciales errores que pueden verificarse en esta fase del circuito, tales como preparación de un medicamento diferente al prescrito, error de etiquetado final, etc... son difícilmente detectados en fases posteriores del circuito, por lo que es necesario hacer hincapié en la seguridad del proceso y los controles intermedios.

Las distintas fases que debemos considerar en este proceso son:

1) Se realizará un lavado cuidadoso de manos con jabón germicida (en la presala), antes de la colocación de los guantes y de la bata (en la zona de paso)

2) Preparación de la CBS:

- a) Limpieza con alcohol de 70°.
- b) Colocación de un paño estéril absorbente e impermeable. No se utilizará si la superficie de la CBS es perforada.

Se cambiará siempre que se produzca un derrame y tras finalizar cada sesión de trabajo.

3) Es preferible que la preparación se lleve a cabo por paciente, y no por conjuntos del mismo medicamento que se administrarán a diversos pacientes, ya que en este último caso es más fácil que se produzca un intercambio accidental de dosis.

4) Se recomienda que se utilicen los envases precisos para atender la dosis a preparar, en lugar de las presentaciones multidosis, salvo que pueda ejercerse un control riguroso del volumen antes de la dilución en el vehículo, así como del volumen final de las jeringas, o bien cuando se hayan implantado otros sistemas de seguridad como por ejemplo el control por pesada del producto final.

5) Se recomienda que la medicación necesaria para preparar el tratamiento de cada paciente se introduzca en bandejas independientes, siendo éstas cargadas por una persona diferente a la que lleva a cabo la preparación, de manera que se garantice un doble chequeo.

6) Tanto para la carga de la bandeja como para el proceso de preparación, el personal ejecutará las instrucciones reflejadas en la hoja de trabajo, generada como consecuencia del proceso de validación farmacéutica (ver proceso de validación).

7) La hoja de trabajo se conservará como documento que registra cómo se realizó la preparación.

8) Se retirará el cartonaje exterior de los citostáticos antes de introducirlos en las bandejas. Se evitará que la colocación de las bandejas en el interior de la CBS altere o interrumpa el flujo laminar.

9) Las manipulaciones se realizarán a cierta distancia de la superficie de trabajo (5-10 cm) y en la zona central de la CBS, nunca en la zona cercana a los bordes. Se mantendrán libres en todo momento las rejillas de ventilación de la CBS.

10) Material:

- a) Utilizar preferentemente jeringas y equipos con conexión luer-lock.
- b) La elección del calibre de la aguja se hará valorando las posibles ventajas e inconvenientes de los calibres gruesos (18 G): disminuyen el riesgo de sobrepresiones en el cuerpo de la jeringa pero facilitan el goteo del medicamento por el agujero del caucho del vial.
- c) Seleccionar el tamaño de jeringa adecuado de forma que no se utilice más de las 3/4 partes de su volumen.

11) En el interior de la CBS existirá un contenedor para el material contaminado.

12) Reconstitución de citostáticos: Hoy en día está universalmente aceptado que los riesgos asociados a la manipulación quedan notablemente disminuidos con el empleo de "sistemas cerrados". En nuestro país su disponibilidad es limitada. Se adoptarán las siguientes medidas:

a) *Citostáticos en forma de vial:*

I) Se recomienda trabajar siempre con concentraciones fijas y, si es posible, utilizar productos en solución *ready-to-use*. Este método aumenta la seguridad cuando se aprovechan viales parcialmente utilizados, permite chequear si la dosis de la preparación final es correcta a partir del volumen y facilita el cálculo del volumen en la hoja de trabajo.

II) Disolvente y volumen a emplear: leer y seguir detalladamente las instrucciones de la hoja de trabajo.

III) Redondeo de dosis: justificado en base a una disminución de errores y a las posibilidades reales de medida con jeringa. Sólo es aceptable si su aplicación representa una variación mínima de la dosis prescrita.

IV) Desde un punto de vista técnico el procedimiento a seguir será:

(1) Desinfección del tapón con alcohol, dejándolo evaporar.

(2) Introducir la aguja en ángulo de 45° con el bisel hacia arriba. Cuando haya penetrado la mitad del bisel, se dispondrá perpendicular al tapón (90°).

(3) Evitar la sobrepresión en el interior del vial (formación de aerosoles), utilizando filtros de venteo de membrana hidrófoba (poro de 0.22 micras), o aplicando la técnica de la presión negativa de Wilson y Solimando

(39): realizar la introducción y extracción de soluciones del vial de forma gradual, intercambiándola por volúmenes de aire, de modo que la presión en el interior del vial sea siempre negativa. Antes de retirar la aguja se extrae una nueva porción de aire, creándose así una presión negativa que evita la emisión de aerosoles al exterior.

b) Citostáticos en forma de ampollas:

I) Retirar totalmente el líquido de la parte superior antes de abrirla.

II) Abrirla protegiendo el cuello con una gasa empapada en alcohol 70° y siempre en dirección contraria al manipulador

III) Se recomienda utilizar un filtro de 5 micras para cargar el contenido en la jeringa (retención de partículas)

c) Citostáticos orales:

I) Nunca se utilizará la máquina envasadora de sólidos para su reenvasado para evitar problemas de contaminación cruzada.

II) Para su manipulación se protegerán las manos con guantes de látex exentos de talco.

III) Se colocará un paño protector o una bandeja desechable sobre la zona donde se vayan a manipular. Para realizar el recuento de las dosis a preparar ayudarse de un depresor desechable.

IV) En caso de ser necesario realizar alguna manipulación de las formas orales, ésta se efectuará en CBS protegiéndolas con una bolsa de plástico cerrada.

13) La colocación del equipo de administración, en las perfusiones I.V. o la eliminación de burbujas de aire debe realizarse antes de adicionar el citostático a la solución I.V.

14) Antes de proceder a la dispensación del preparado hay que prestar atención al adecuado etiquetado del mismo (ver procedimiento de validación).

15) Una vez finalizada la sesión de trabajo se procederá a la limpieza (ver apartado 9.1.2.3).

9.4. Dispensación

Se verificará un control del producto final previo a la dispensación. Siendo deseable que sea un farmacéutico el que lleve a cabo este control, comparándolo tanto con la hoja de trabajo como con la prescripción, podrá delegar esta función en el personal técnico, asumiendo no obstante la responsabilidad final.

Este control incluye la revisión del volumen final de los citostáticos que van en jeringa y la revisión de los viales utilizados previamente a su desecho.

Cuando un medicamento va diluido en suero, otra persona diferente a la que lleva a cabo la preparación debe chequear el volumen antes de que sea introducida en el suero.

10. Procedimiento de transporte

El transporte de los citostáticos preparados hasta el lugar de administración se llevará a cabo a través de un circuito independiente. Las características del mismo son:

- Los tratamientos irán agrupados en un envase por paciente, estando además cada dosis perfectamente identificado (ver procedimiento de validación y preparación).

- El transporte lo realizará el personal que se establezca en cada organización, pero no se utilizarán sistemas mecánicos que pongan en peligro la integridad de las dosis (por ejemplo, tubos neumáticos), salvo que se adopten medidas adecuadas para garantizar que no se producirán derrames o roturas.

- Se utilizarán contenedores con una rotulación exterior que indique que contiene citostáticos, y que sean rígidos, para prevenir las roturas accidentales.

- En el caso de que algún tratamiento no se administre, se devolverá a la Unidad de Preparación con la misma sistemática.

11. Procedimiento de administración

El procedimiento de administración debe considerar tanto los aspectos de protección ambiental y del manipulador, como la seguridad del paciente, que en esta fase del proceso está condicionada por la aplicación de una sistemática para la prevención de errores de medicación y de una técnica de administración orientada a minimizar el riesgo de extravasación.

El personal que lleva a cabo la administración deberá estar instruido en el manejo de citostáticos y en sus efectos tóxicos y conocerá las características y manejo de los diferentes dispositivos para el acceso venoso. El adecuado entrenamiento del personal es muy difícil de garantizar cuando la administración se lleva a cabo en Unidades distintas a las habituales. Esta situación puede darse en circunstancias de alto índice de ocupación de camas.

11.1. Protección ambiental y del manipulador

11.1.1. Protección del manipulador

El personal que lleva a cabo la administración debe ir provisto de bata y guantes con características semejantes a las mencionadas en el apartado de preparación.

11.1.2. Protección ambiental

Las causas principales de contaminación ambiental durante la administración están relacionadas con el purgado de jeringas o líneas, las conexiones y desconexiones de equipos, los derrames accidentales y el tratamiento inadecuado de los residuos. Estos 2 últimos aspectos se abordan en apartados específicos.

Las medidas más eficaces para prevenir la contaminación ambiental en el área de administración deben aplicarse en el proceso de preparación:

- Todas las jeringas conteniendo citostáticos para administración tipo bolus deben haber sido purgadas durante la preparación e irán provistas de un tapón estéril *luer-lock*.
- Las soluciones intravenosas deben estar conectadas al equipo de administración, el cual habrá sido purgado con solución limpia antes de adicionar el citostático.
- Se recomienda la aplicación de sistemas cerrados de administración. En general, se trata de equipos de administración con varios puntos de conexión *luer-lock* en los que se conectan las diferentes soluciones a administrar. Como quiera que esta labor se lleva a cabo en la preparación, no es necesario realizar ninguna conexión o desconexión durante la administración.

Además, en la administración propiamente dicha:

- Se debe disponer bajo la vía de administración un paño absorbente por su cara superior e impermeable por la inferior, con objeto de evitar que se contamine la ropa de cama o el sillón de administración si se produce algún derrame.

- Los residuos generados en la administración deben disponerse en los contenedores cerrados dedicados a tal fin (ver procedimiento de tratamiento de residuos)

- Tras la administración, no extraer los sistemas de infusión de los frascos, eliminarlos juntos.

- En el caso de que sea necesario purgar alguna jeringa se rodeará la aguja con una gasa estéril

- En el caso de que sea necesaria purgar alguna línea, se utilizará una solución intravenosa limpia. Antes de insertar el equipo se dispondrá el suero de manera que no se produzcan vertidos, colocando los envases sobre una mesa y no colgados, con el punto de inserción en la posición más elevadas.

11.2. Prevención de errores

El Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO) ha recomendado la adopción de las siguientes medidas (34):

- Seguir las instrucciones de la prescripción médica, asegurándose de que:
 - El paciente es correcto.
 - El peso y talla utilizado para calcular la superficie corporal se corresponde con los datos disponibles en los Registros de Enfermería o en la Historia Clínica del paciente.
 - La medicación dispensada por farmacia se corresponde exactamente con la prescripción.
 - En caso de duda sobre cualquier aspecto relacionado con la prescripción, se consultará el correspondiente protocolo o artículo de apoyo.

- En todo momento se estimulará al paciente para que participe en el control de posibles errores en su propio tratamiento. Se recomienda que se entregue al paciente una copia del tratamiento que va a recibir o de la propia orden médica, para que pueda chequear cada dosis antes de ser administrada. Los profesionales deben sensibilizarse para considerar la implicación del paciente como una garantía adicional de seguridad y no como una intromisión.

- En el caso de que se suministre al paciente citostáticos orales para ser administrados en el domicilio bajo la responsabilidad del propio paciente, se adoptarán las siguientes medidas adicionales:

- Asegurarse de que desde la Farmacia se ha dispensado la medicación exacta que se requiere para cubrir el ciclo.
- Asegurarse de que el paciente ha comprendido perfectamente los detalles de cómo debe administrarse la medicación.
- En el caso de que el paciente abandone el hospital con algún dispositivo para quimioterapia en perfusión continua ambulatoria, asegurarse de que el paciente ha recibido y comprendido las instrucciones precisas.

11.3. Prevención y tratamiento de extravasaciones (20,40,41,42)

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia los tejidos adyacentes. Esto puede ser debido a factores intrínsecos o al desplazamiento de la cánula fuera de la vena.

Se sospecha que se ha producido una extravasación de citostáticos cuando se observan alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Descenso de la velocidad de infusión o ausencia de retorno venoso a través de la cánula intravenosa.
- El paciente refiere dolor, prurito o quemazón en la zona circundante al acceso venoso
- Aparece un eritema, induración o hinchazón en la zona circundante al acceso venoso

so, o bien se observa que la piel toma un color pálido, se enfría o calienta.

Conviene recordar que:

- Es posible que el paciente no presente ningún síntoma o estos sean leves. En ocasiones el daño por extravasación no se hace evidente de inmediato sino que pueden transcurrir hasta varias semanas.
- La extravasación puede verificarse en un punto de la vena diferente al de la venopunción, relacionado con extracciones sanguíneas o venopunciones previas en un punto distal de la misma vena.
- La extravasación puede confundirse con ciertas reacciones adversas propias de los citostáticos (flebitis unida a dolor local y vasoespasmo, reacciones de hipersensibilidad, etc).
- En caso de duda es preferible repetir la venopunción ya que la posible molestia para el paciente siempre será menor que la derivada de una extravasación.

El daño producido por una extravasación oscila desde un eritema o induración con dolor hasta una necrosis de la dermis y estructuras subyacentes, con secuelas funcionales si se ven afectados tendones o articulaciones, pudiendo requerirse escisión quirúrgica y/ o injertos.

El vaso sanguíneo afectado se vuelve inadecuado para posteriores administraciones intravenosas.

Al margen del desarrollo de la lesión, la extravasación tiene consecuencias negativas para el paciente ya que puede prolongar su estancia en el hospital, retrasar la administración de ciclos sucesivos, aumentar su ansiedad en administraciones posteriores o incluso provocar su negativa a continuar el tratamiento.

11.3.1. Factores de riesgo

11.3.1.1. Relacionados con el paciente

- Mala integridad venosa, venas de pequeño calibre, o miembros con retorno venoso y/ o linfático comprometido: flebitis, síndrome de vena cava superior, linfedema postmastectomía, cirugía axilar, neoplasia invasiva, varices.....
- Infusiones preexistentes o pacientes que hayan recibido quimioterapia previa. Si hay lesiones previas por extravasación con venas trombosadas o injertos en una extremidad se desaconseja la venopunción en territorio distal.
- Las consecuencias pueden ser más grave si se ven afectadas estructuras tales como tendones o nervios.
- Pacientes incapacitados para la comunicación de los síntomas: niños, pacientes comatosos o bajo anestesia, disminuidos psíquicos, etc.

Tabla III: Clasificación de los citostáticos según su toxicidad local tras la extravasación

VESICANTES	IRRITANTES	NO IRRITANTES NI VESICANTES
Actinomicina D	Carmustina (bicnu)(*)	L-asparaginasa
Amsacrina	Dacarbacina (dtic)(*)	Bleomicina
Daunorrubicina	Docetaxel(*)	Ciclofosfamida(*)
Doxorrubicina	Etoposido (vp-16)	Carboplatino (*)
Epirubicina	Mitoxantrone(*)	Cis-platino (*)
Estreptozocina	Paclitaxel(*)	Citarabina
Idarrubicina	Teniposido (vm-26)	5-fluorouracilo(*)
Mecloretamina		Gemcitabina
Mitomicina c		Floxuridina
Vinblastina		Ifosfamida(*)
Vincristina		Irinotecan
Vindesina		Metotrexate
Vinorelbina		Thiotepa (*)
		Topotecan

(*) Clasificación controvertida, determinados autores pueden situarlos en un grupo más agresivo.

11.3.1.2. Relacionados con el medicamento

Aunque no existe un criterio unificado en la bibliografía (20,40,43) los citostáticos pueden clasificarse en función de su toxicidad local en (tabla III):

- Vesicantes: capaces de provocar necrosis tisular.
- Irritantes: capaces de producir dolor y/o inflamación venosa durante la administración, flebitis, etc.
- No irritantes ni vesicantes.

El efecto, además, puede ser dependiente de la concentración y volumen extravasado.

11.3.2. Prevención de la extravasación. Técnica de administración

- Instruir y alentar al paciente para que refiera cualquier síntoma de extravasación (dolor, escozor, sensación de quemazón, etc.) Durante la administración se debe monitorizar de forma continua la aparición de signos de extravasación (eritema, falta de retorno venoso, hinchazón, formación de ampollas subcutáneas, etc.).
- Selección del lugar de venopunción:
 - Evitar, en lo posible, miembros con retorno venoso y/o linfático disminuido (mas-

tectomía, tumor invasivo, etc.), con venas en malas condiciones (flebitis, varices, etc.) o localizaciones distales de venopunciones recientes.

- Evitar en lo posible zonas de flexión y el dorso de la mano (por la proximidad de nervios y tendones).
- Aunque no existe consenso en la bibliografía se recomienda el siguiente orden de preferencia para la venopunción: Antebrazo > muñeca > fosa antecubital.
- La punción se debe iniciar por la parte distal de la vena.
- Una misma persona no debe realizar más de dos venopunciones al coger la vía.
- Material de venopunción: siempre que sea posible se evitará el uso de agujas metálicas con aletas (palomitas), prefiriéndose los catéteres cortos de plástico y de diámetro pequeño (del calibre 21G o 23G). La administración en perfusión continua de fármacos vesicantes debe realizarse siempre a través de una vía central (de acceso percutáneo o a través de un portal implantable subcutáneo). La administración de vesicantes o irritantes mediante bombas de perfusión por vía periférica constituye una maniobra de alto riesgo.
- El catéter debe sujetarse firmemente dejando visible el punto de entrada. Se comunicará al

paciente que evite los movimientos bruscos de la extremidad canulada.

- Testar la integridad de la vena administrando 5-10 ml de suero fisiológico y comprobar el retorno de la sangre antes y periódicamente durante la administración de los citostáticos, aspirando para asegurar la adecuada colocación del acceso venoso. La administración tipo bolus se realizará siempre a través del punto en "Y" de un equipo de perfusión por el que gotea suero fisiológico o glucosado. De esta manera se produce una dilución del citostático a la vez que se administra. Periódicamente se comprobará el retorno venoso retrayendo levemente el émbolo de la jeringa.
- Si se administran varios citostáticos, se lavará la vena con 5 ml de suero fisiológico entre cada uno de ellos y en todo caso al final la administración antes de extraer la aguja. El orden de administración será: 1) vesicantes (si hay más de uno el de menor volumen), 2) irritantes, 3) no irritantes ni vesicantes.

11.3.3. Tratamiento de la extravasación

En caso de que se produzca es importante actuar lo más rápidamente posible. Se seguirán los siguientes pasos:

1. Detener la administración, pero sin retirar la vía de administración.
2. Aspirar 3-5 ml de sangre a través de la vía con objeto de extraer la máxima cantidad de fármaco extravasado.
3. Retirar la vía de administración.
4. Solamente en caso de apreciarse ampolla subcutánea, se extraerá su contenido con una aguja de calibre 25G ya que este procedimiento es doloroso e inefectivo.
5. Localizar el **equipo de extravasaciones** para consultar las medidas específicas en función del fármaco extravasado.
6. Infiltrar el **antídoto** específico, si lo hay, alrededor de la zona afectada realizando varias punciones.

No existe unanimidad en la utilización de antídotos. El motivo fundamental es que, dada la ausencia de estudios controlados, la mayoría de los datos disponibles provienen de experiencias individuales más o menos aisladas. Algunos autores prefieren tratar las extravasaciones diluyendo simplemente con solución de cloruro sódico al 0,9%, mientras que otros apoyan la utilización generalizada de antídotos. Con frecuencia, se adoptan posturas intermedias y en este sentido los antídotos específicos más admitidos son:

- **Tiosulfato sódico al 3%:** aplicación de 1 a 3 ml mediante infiltraciones subcutáneas alrededor de la zona afectada. Se

empleará para la mecloretamina y cisplatino.

- **Hialuronidasa:** 150 U.I. para los alcaloides de la vinca, etopósido y tenipósido mediante aplicación subcutánea alrededor de la zona afectada.
- **Dimetilsulfóxido (DMSO):** para las antraciclinas y mitomicina. Aplicación tópica cada 6 horas sobre el área afectada dejando secar al aire, seguido de crema de hidrocortisona y de frío durante 30 minutos en las primeras 24 horas. En los 14 días sucesivos las aplicaciones se harán cada 24 horas.

En España no se encuentran comercializados ninguno de los tres productos, pero se pueden adquirir como fórmulas magistrales. La hialuronidasa y el dimetilsulfóxido se puede conseguir además a través del negociado de Medicamentos Extranjeros sin ser necesario realizar una solicitud a nombre de ningún paciente concreto.

- **Hialuronidasa:** Hyason® ampollas de 150 U.I. Laboratorio Organon.
- **Dimetilsulfóxido:** Rimso-50® solución acuosa al 50%. Laboratorio Pharma Internacional.

El Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica ha puesto en marcha a través de su página web una iniciativa para recoger

en una base de datos los casos de extravasación que sean comunicados, así como sus características, tratamiento y evolución. A falta de estudios controlados, y especialmente si el nivel de comunicaciones alto, esta iniciativa puede constituir una herramienta de gran utilidad.

7. Elevar la extremidad a la altura del corazón.
8. Aplicar frío durante 15-20 minutos cada 4-6 horas por un periodo de 72 horas excepto con los alcaloides de la vinca, etopósido, tenipósido, cisplatino y taxanos, en los que se aplicará calor seco. Esta última recomendación también ha sido muy cuestionada.
9. No aplicar compresión en la zona afectada.
10. Avisar al médico responsable y al Servicio de Farmacia.
11. Si es necesario se pautarán analgésicos. Se pueden también administrar corticosteroides (hidrocortisona o dexametasona tópicamente o vía IV) en caso de inflamación aunque su uso también es objeto de controversia.
12. Registrar y documentar el incidente.
13. Hacer el seguimiento de la lesión hasta su resolución.

A efectos prácticos, es muy útil reunir todo el material necesario para tratar la extravasación

en un equipo y ubicarlo en todas las áreas donde se lleve a cabo la administración. Un ejemplo de los componentes habituales de un equipo de extravasación es el siguiente:

- Protocolo de tratamiento de la extravasación del hospital que incluya clasificación de los citostáticos según su agresividad.
- Antídotos específicos: DMSO, tiosulfato sódico 1/6 M, hialuronidasa 150 U.I.
- Bolsas de frío y de calor seco.
- Material de administración: jeringas de insulina, 2 y 10 ml; agujas SC e IV; gasas; guantes.
- Antiséptico (povidona yodada o alcohol de 70°).
- Hoja de recogida de datos.

12. Procedimiento de tratamiento de residuos.

Se consideran residuos citostáticos:

- Los restos de medicamentos citostáticos generados en la preparación y administración.
- El material utilizado en la preparación y administración (agujas, jeringas, frascos, bolsas, sistemas de infusión...).
- El material de protección de los manipuladores (ropa protectora desechable, guantes, mascarilla...).

- El material utilizado en la limpieza de las zonas donde se lleva a cabo la manipulación (especialmente la preparación y administración).
- El material procedente del tratamiento de derrames accidentales.

12.1. Bases legales

A nivel de la Administración central sólo existe la ley 10/1998 de Residuos (44) donde no se abordan los residuos citostáticos de forma específica, ni los requisitos para su gestión dentro y fuera de los centros productores. Por el contrario, a lo largo de la década de los 90, las diferentes Comunidades Autónomas han publicado normativas relativas al tratamiento de los residuos sanitarios, y en ellas se abordan de manera específica los residuos citostáticos (tabla IV). Dado que presentan ciertas diferencias, cada hospital debe establecer un procedimiento acorde con los requisitos específicos que le son de aplicación en función de su ámbito geográfico (para mayor información consultar referencia 42). A continuación, resumimos algunas características presentes en la mayoría de las normativas.

Tipos de residuos

En algunos casos los residuos se agrupan en un único tipo y en otros en distintos grupos (hasta tres distintos) según su potencial contaminación:

Tabla IV: Normativas legales autonómicas sobre gestión de residuos sanitarios

<p>Gestión de residuos sanitarios. Metodología para desarrollar el plan y guía de gestión de residuos de un hospital. Abril 1998. Servicio Andaluz de Salud.</p>
<p>Decreto 29/1995, de 21 de febrero, de gestión de residuos sanitarios B.O.A. 6 de marzo de 1995.</p>
<p>Corrección de errores del Decreto 29/1995, de 21 de febrero, de gestión de residuos sanitarios (B.O.A. 7 de abril de 1995).</p>
<p>Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Principado de Asturias. "La gestión de residuos sanitarios" (1994).</p>
<p>Decreto 136/96, de 5 de julio, de Ordenación de la gestión de residuos sanitarios. (B.O.I.B. 20 de julio de 1996).</p>
<p>Decreto 300/1992, de 24 de noviembre, de gestión de residuos sanitarios. (D.O.G.C. 30 de diciembre de 1992)</p>
<p>Decreto 71/1994, de 22 de febrero, complementa el Decreto de 24 de noviembre de 1992 de gestión de residuos sanitarios. (D.O.G.C. 13 de abril de 1994)</p>
<p>Decreto 204/1994, de 15 de septiembre, de gestión de residuos sanitarios. (B.O.C. y L:21 de septiembre de 1994).</p>

Tabla IV: Normativas legales autonómicas sobre gestión de residuos sanitarios

Decreto 135/1996, de 3 de septiembre, normas de gestión, tratamiento y eliminación de residuos sanitarios (D.O.E. 10 y 14 de septiembre de 1996).
Decreto 460/1997, de 21 de noviembre, por el que se establece la normativa para la de gestión de residuos en los establecimientos sanitarios de la Comunidad Autónoma de Galicia (D.O:G. 19 de diciembre de 1997).
Decreto 51/1993, de 11 de noviembre de gestión de residuos sanitarios (B.O.L.R. 13 y 16 de noviembre de 1993).
Decreto 61/1994, de 9 de junio, sobre gestión de residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid. (B.O.C.M. 12 de Julio de 1994).
Decreto Foral 296/1993, de 13 de septiembre, que establece la normativa para gestión de residuos sanitarios (B.O.N.1 de octubre de 1993)
Decreto 240/1994, de 22 de noviembre, por el que se aprueba el Reglamento de gestión de residuos sanitarios. (D.O.C.V. 5 de diciembre de 1994)
Decreto 313/1996, de 24 de diciembre, por el que se regulan las condiciones para la gestión de los residuos sanitarios en la Comunidad Autónoma del País Vasco. (D.O.P.V. 21 de enero de 1997).

- Ropa y material de un solo uso potencialmente contaminados
- Material cortante y/o punzante

Productos citotóxicos: viales de citostáticos reconstituidos, sueros preparados, medicamentos caducados, etc.

12.3. Material necesario

- Contenedores rígidos específicos para el material cortante y/o punzante que una vez llenos se depositarán en:
 - Contenedores de mayor volumen preferiblemente rígidos (algunas comunidades admiten contenedores semi-rígidos o bolsas de plástico de galga superior a 200), de material que no emita gases tóxicos en su incineración, con cierre hermético. Estarán identificados con el rótulo que corresponda en función de la Comunidad Autónoma que corresponda.

12.4. Manipulación y almacenamiento

- Los contenedores nunca se situarán en lugares de paso dentro de las unidades donde se

manipulan citostáticos y se retirarán cada 12-24 horas.

- El almacenamiento final se hará de forma independiente del resto de residuos, en lugar ventilado y a ser posible refrigerado. El tiempo máximo permitido varía en función de las legislaciones autonómicas y está en función de la temperatura pero a temperatura ambiente nunca será superior a 72 horas.
- Durante todo el proceso de recogida y traslado de las bolsas y contenedores, es necesario que se asegure el mínimo contacto del personal con el contenido de estos recipientes. Por ello deberá contar con los medios de protección adecuados para evitar riesgos derivados de la manipulación de estos residuos.

12.5. Eliminación

- La eliminación de estos residuos se realizará mediante la recogida de los mismos por una empresa autorizada para ello y su posterior incineración.
- La incineración debe realizarse a 1000° C en hornos provistos de filtros que protejan el medio ambiente es el sistema más idóneo para la eliminación de citostáticos.
- Se desaconseja la inactivación química al ser un proceso complejo que implica

multitud de procedimientos distintos en función del material de que se trate.

13. Procedimiento de tratamiento de excretas

- Por regla general las excretas de pacientes que han recibido quimioterapia se consideran peligrosas durante al menos 48 horas tras finalizar el tratamiento. Este período es variable según los distintos fármacos, vía de administración, dosis recibida, etc...
- El personal que vaya a estar en contacto directo con las mismas deberá protegerse con guantes y bata.
- Salvo regulación en contra se recomienda su dilución con abundante agua a la hora de su eliminación.
- En el caso de pacientes ambulatorios se proporcionará información adecuada tanto a ellos como a sus familiares: manejo con guantes y lavado de manos posterior a estar en contacto, lavado independiente de la ropa contaminada, etc...
- La lencería de estos pacientes si es posible será desechable. En caso contrario se introducirá en unas bolsas de material plástico que sea soluble en agua para hacer un prelavado en la misma bolsa antes de juntarlo con el resto de la ropa.

- También se prestará atención a la manipulación de los fluidos biológicos a la hora de la realización de determinaciones analíticas para estos pacientes.

14. Procedimiento de tratamiento de derrames y exposiciones accidentales

14.1. Actuación ante derrames

Algunos autores recomiendan normas de actuación diferentes para pequeños o grandes derrames. Desde nuestro punto de vista, este planteamiento resulta poco práctico puesto que resulta difícil establecer cuál es la frontera entre unos y otros. A lo largo de esta guía hay continuas referencias a los métodos que se han de aplicar en cada actividad para prevenir los derrames. Desde la selección de envases a prueba de rotura, tanto para citostáticos como para soluciones intravenosas, hasta el purgado con soluciones limpias, la utilización de paños protectores en preparación y administración, el transporte de las dosis en contenedores rígidos, etc. Con la aplicación de las medidas mencionadas, la puesta en marcha del procedimiento de tratamiento de derrames es necesaria en pocas ocasiones. Sin embargo, es indispensable prever esta necesidad.

- El personal que proceda al tratamiento del derrame debe estar adiestrado y actuar sin demora en el mismo momento en que éste se produzca.
- En primer lugar, se protegerá con bata impermeable, calzas y 2 pares de guantes. En el caso de que el derrame se haya producido en el exterior de la CBS, se utilizará además mascarilla homologada de protección respiratoria (tipo P3).
- En el caso de que se trate un derrame de gran volumen, se procederá a aislar la zona.
- Se empapará el derrame con un paño absorbente (seco si se trata de líquidos y húmedo si es un polvo seco) antes de proceder a su limpieza.
- Si existen restos de cristales nunca se recogerán directamente con la mano sino con la ayuda de unas pinzas (o cepillo) y un recogedor desechable.
- Finalmente se lavará la zona la zona tres veces con jabón aclarando finalmente con abundante agua. Para limpiar se procederá de las zonas menos contaminadas a las más contaminadas.
- Todos los residuos recogidos así como el material empleado se tratarán como material contaminado a la hora de su eliminación.

14.2. Equipo de derrames

Dado que la actuación ante un derrame debe ser inmediata, y que se requiere material diverso, resulta práctico reunirlos en un equipo diseñado a tal fin. Los equipos, cuya ubicación debe ser bien estudiada y comunicada al personal, pueden contener los siguientes elementos:

- Procedimiento de tratamiento de derrames.
- Bata impermeable.
- Dos pares de guantes.
- Gafas desechables con protección lateral.
- Mascarilla homologada de protección respiratoria.
- Calzas.
- Paños absorbentes en cantidad suficiente.
- Recogedor desechable y cepillo, o pinzas para recoger los fragmentos de vidrio.
- Bolsas para residuos de citostáticos.

14.3. Tratamiento de exposiciones accidentales

- Cuando se produzca una contaminación del equipo de protección, se retirará el mismo inmediatamente, y se procederá al lavado de la piel inferior.
- En caso de que se produzca un contacto directo con la piel o mucosas:

- Se lavará inmediatamente con agua y jabón la zona afectada durante aproximadamente 10 minutos.
- En el caso de contaminación por mitomicina se empleará bicarbonato sódico 1 M.
- En el caso de afectación ocular, se irrigará abundantemente con suero fisiológico.
- Se debe realizar un seguimiento médico de la zona afectada.

15. Formación y monitorización del personal

15.1. Adiestramiento

La formación del personal que trabaja con citostáticos es un aspecto clave para:

- evitar los riesgos ocupacionales y
- garantizar la seguridad del paciente al limitar los posibles errores de medicación en las distintas fases del circuito.

Se establecerá un programa de formación debidamente estructurado y que cubra aspectos como: riesgos potenciales de estos medicamentos, normas de manipulación y medidas de protección, actuación ante contaminaciones, etc...

El programa estará adaptado al trabajo propio de cada puesto de trabajo. En este sentido hay que tener en cuenta no solamente el personal implicado en la preparación y administración sino también el encargado del almacenamiento, transporte y limpieza.

La formación deberá tener un carácter continuado en el tiempo con períodos de reciclaje apropiados. Asimismo el personal estará continuamente actualizado sobre cualquier tipo de revisión o modificación que se vaya produciendo sobre informaciones existentes previas.

15.2. Restricciones

La mayoría de las normativas de manejo de citostáticos desaconsejan la manipulación de citostáticos a mujeres embarazadas, a las que planifiquen un embarazo a corto plazo, a madres en período de lactancia, etc. Existen estudios que han establecido una relación entre el riesgo ocupacional de los citostáticos y la aparición de malformaciones fetales, alteraciones menstruales, infertilidad etc...(2-4, 45-47).

Del mismo modo existen trabajos que relacionan disfunciones testiculares con dosis terapéuticas de citostáticos Aunque la relación de estas alteraciones con el riesgo ocupacional no se ha evaluado hay que tenerlo en cuenta a la vista de estos resultados en pacientes tratados (48-50).

La mayoría de estos estudios fueron realizados o estaban basados en datos ocupacionales de los 80, cuando las medidas de protección por parte del personal no eran del todo adecuadas y lo que aportan sobre todo es la confirmación de un posible riesgo tras la absorción de estas sustan-

cias. Estudios posteriores no han sido capaces de demostrar esta relación.

Por todo ello se recomienda:

- Informar adecuadamente al personal de la situación para que esté capacitado de realizar la elección.
- Que sea él mismo el que adopte la decisión en base a su situación concreta.
- Ofrecerle un puesto de trabajo alternativo.

15.3. Monitorización

Hay que considerar dos tipos de monitorización (30):

- Monitorización ambiental: determinación de citostáticos en ambiente, en distintas superficies de trabajo, contaminación del exterior de los envases de citostáticos, guantes, batas, etc. Solamente se han desarrollado técnicas para la determinación de algunos citostáticos (ciclofosfamida, fluorouracilo,...) y no están al alcance de la mayoría de los servicios de farmacia. Con esta monitorización obtenemos una medida de la exposición ambiental.

- Monitorización biológica: los métodos empleados pueden ser a su vez:

- selectivos: análisis de citostáticos o de sus metabolitos en orina y sangre del personal. Se puede considerar que tienen una especi-

ficidad y sensibilidad alta. La problemática que plantean es que por ahora no se ha establecido qué niveles se pueden considerar "seguros o aceptables" por lo que la interpretación de los resultados obtenidos en los distintos estudios plantea problemas.

- no selectivos: miden determinadas propiedades de algunas sustancias como la mutagenicidad o la electrofilia.
 - Test de mutagenicidad en orina: test de AMES. Es un método muy cuestionado dada su baja especificidad y sensibilidad. Numerosos factores pueden influir en los resultados como la dieta, hábito de fumar, exposición a otros mutágenos ambientales, etc.
 - Determinación de tioeter en orina: se utiliza como indicador de la exposición a compuestos electrofílicos. Algunos citostáticos (alquilantes) presentan esta propiedad. Esta prueba se ve también muy influenciada por el hábito de fumar.
- Monitorización de los efectos biológicos: en los últimos 10 años han aparecido métodos capaces de determinar los efectos biológicos producidos por sustancias mutagénicas y carcinogénicas:
 - Métodos citogenéticos: son también no selectivos.

- Intercambio de cromátidas hermanas (SCE).
- Proliferación de micronucleidos en linfocitos.
- Determinación de frecuencias mutacionales en linfocitos.
- Alteraciones del DNA.
- Efectos inmunológicos: muchos citostáticos son inmunosupresores.

- Otros métodos: como el recuento de leucocitos en sangre no han demostrado una base científica para su uso.

A la vista de la información existente se desprende que ninguno de los métodos se puede considerar por ahora efectivo para la monitorización del personal (falta de sensibilidad, de reproducibilidad, dificultad de interpretación de los resultados, etc...). Por todo ello para la monitorización del personal se recomienda realizar controles analíticos rutinarios prestando especial atención a las alteraciones que puedan presentarse derivadas de la acción propia de estas sustancias: cutáneas-alérgicas, renales, hepáticas, sanguíneas, etc. (11,19, 20)

Los reconocimientos se realizarán:

- Antes de acceder al puesto de trabajo.
- Periódicamente durante el tiempo que permanezca en el puesto de trabajo.
- Tras cualquier exposición accidental.

- Cuando se produzca un cese o cambio de actividad.

La información obtenida como resultado de estos controles se analizará de forma sistemática lo que permitirá detectar cambios en los patrones habituales.

15.4. Aspectos legales

El Real Decreto 665/1997 de 12 de mayo sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición de agentes cancerígenos durante el trabajo (51) está orientado a los procesos industriales no pudiéndose aplicar directamente al personal sanitario que trabaja con citostáticos. Además los medicamentos quedan excluidos de su ámbito de aplicación y los citostáticos no se incluyen en la lista de agentes cancerígenos de esta norma. Sin embargo muchas de las recomendaciones en ella recogida coinciden con recomendaciones internacionales desarrolladas para esta actividad y que habría que tener en cuenta como: prevención y reducción de la exposición, medidas de protección personal, vigilancia de la salud de los trabajadores, información y formación de los mismos, etc.

16. Sistema de gestión de calidad

Según Shaw (52), el objetivo del control de calidad es asegurar que los citostáticos son ade-

cuadramente formulados, preparados y etiquetados, que mantienen un adecuado nivel de esterilidad, que son manipulados de una forma segura y costo-efectiva, y suministrados al paciente en el momento adecuado para su administración.

El enfoque de esta definición es un poco limitado en relación al concepto actual de calidad, probablemente por el momento en que fue formulada, ya que no incluye conceptos tan importantes como la medida de resultados y la mejora continua. En nuestra opinión cada institución debe establecer un sistema de gestión de calidad apropiado basado en:

- La definición de unos requisitos de producto (seguridad para los manipuladores y para el paciente), entendiendo como tal no sólo las características de calidad de las dosis de citostáticos, sino también las del servicio asociado.
- La asignación de los recursos humanos y materiales necesarios para satisfacer los requisitos. En relación con los recursos humanos el aspecto más importante es la formación y la correlación entre la dotación asignada y la actividad prevista. Los recursos materiales deben estar diseñados y mantenidos para cubrir los requisitos.
- La planificación de las actividades y la realización de los correspondientes procedimientos de trabajo. Dadas las característi-

cas del circuito es razonable aplicar un enfoque de gestión por procesos.

- La puesta en marcha de registros que permitan la medición del grado de cumplimiento de los procedimientos.
- La medición de la eficacia de los procesos a través de los indicadores de proceso, la realización de auditorías periódicas y la medida de la satisfacción de los clientes, entendidos como tales tanto los pacientes, como los propios trabajadores.
- La puesta en marcha de medidas para garantizar la mejora continua.

A lo largo de esta guía se han descrito los requisitos de producto, los recursos necesarios y sus características, así como los procedimientos a aplicar. Esta información puede ser utilizada como base a la hora de establecer la documentación del sistema.

Un paso subsiguiente es llevar a cabo una auditoría orientada a identificar el grado de cumplimiento en lo que se refiere a estructura y seguimiento de los procedimientos. Algunos ejemplos de áreas a auditar pueden ser:

Estructura

Disponibilidad y adecuación de:

- El área de preparación (diseño, clase alcanzada, presiones diferenciales, etc).

- Cabina biológica de seguridad (CBS).
- Existencia en los lugares de trabajo de la documentación necesaria: procedimientos de trabajo, fichas de reconstitución, etc.
- Dotación y cualificación del personal.

El mantenimiento de las instalaciones

A partir de los correspondientes registros, comprobar:

- Funcionamiento del tratamiento de aire y presiones diferenciales.
- Revisiones anuales de la CBS.
- Resultados de los estudios de contaminación microbiológica del medio ambiente.
- Funcionamiento de las cámaras frigoríficas.
- Periodicidad de realización de la descontaminación de las salas y la CBS.

Los procedimientos de trabajo

- Validación farmacéutica:
 - Revisión de la documentación generada: hojas de trabajo, etiquetas, fichas de pacientes.
- Preparación:
 - Revisión del material de protección utilizado.
 - Validación de la técnica propiamente dicha.
 - Realización periódica de pruebas de destreza: test de fluoresceína: se repiten las

operaciones habituales empleando viales o ampollas que contienen una sustancia que puede medirse (fluoresceína). De esta forma se determinan posibles contaminaciones en guantes, superficies de trabajo, superficie exterior de las preparaciones, etc.

- Control del producto acabado:
 - Registros del control de producto final.
- Administración:
 - Revisión del material de protección utilizado.
 - Validación de la técnica propiamente dicha.

La calidad de servicio

Dentro de este apartado podemos incluir aspectos como:

- Tiempo transcurrido entre la solicitud al Servicio de Farmacia y la dispensación del tratamiento.
- Adecuación de la información suministrada en la etiqueta.
- Número de envíos efectuados erróneamente.
- Índice de devoluciones al Servicio de Farmacia de tratamientos no administrados.
- Porcentaje de cumplimiento de la revisiones médicas periódicas del personal.

Los resultados de todas las medidas realizadas deben ser analizados periódicamente y a continuación adoptarse las medidas necesarias para que estos se ajusten a los requisitos predefinidos, completándose de esta manera el ciclo de la mejora continua

17. Bibliografía

1. Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res* 1981; 85:236-7. Abstract.
2. Selevan SG, Lindbolm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to anti-neoplastic drugs and fetal loss in nurses. *New England J Med.* 1985;313:1173-1178.
3. Hemminki K, Kyyronen P, Lindohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytotoxic drugs and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome *J Epidem. Comm Health* 1985;39:141-147.
4. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet* 1993;341: 1169-1171.
5. Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res* 1982;42(11):4792-6.
6. Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Puckett WH, Matney TS. Re-evaluation of urine mutagenicity of

- pharmacy personnel exposed to antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(5):1236-9.
7. Manejo de medicamentos citostáticos. SEFH (1986,1987).
 8. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxics in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:131-7.
 9. OSHA work practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic drugs. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1193-1204.
 10. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxics and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1033-49.
 11. Controlling occupational exposure to hazardous drugs (OSHA) *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:1669-85.
 12. Oncology Nursing Society. Standards for cancer nursing practice. *Oncology Nursing*; 1982.
 13. Powell L, ed. Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice. Oittsburg: Oncology Nursisng; 1982.
 14. Clinical Oncology Society of Australia. Guidelines for safe handling of antineoplastic agents. *Med J Aust* 1983;1: 426-8.
 15. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. *JAMA* 1985;23: 1590-2.
 16. Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic

drugs). Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Society of Hospital Pharmacists; 1993.

17. Davis J, Jackson J, Kirsa, S et al. SHPA standards of practice for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments. Melbourne, Australia: Society of Hospital Pharmacists of Australia; 1997:8-1-8-10.

18. Eitel A, Scherrer M, Kümmerer K. Manejo de citostáticos. Una guía práctica en colaboración con ISOPP. Instituto para Medicina Ambiental e Higiene en los Hospitales, Hospital Universitario Friburgo. 1ª Edición en español, Mayo 2000.

19. Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service (Quapos 2000). Published by the Institute for Applied Healthcare Sciences (IFAH e. V.) for the German Section of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) as the result of the 7 th North German Cytostatics Workshop (NZW), January 1999.

20. Marc Guidelines. <http://www.marcguidelines.com/>

21. EU GMP Guide: EU Guide to Good Manufacturing Practice, Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, Directorate General III, Industry (III/2244/87-EN, Rev.3; January 1989).

22. Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, Directorate General III Industry (III/2244/87-EN, Rev.3; January 1989).

23. Revision of Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, Directorate General III, Brussels, 9 September 1996.

24. British Standard BS 5726 Part 2, 1991.
25. USP XXIII: USP-NF General Information/ Sterile Products for Home Use(-1206); 1963-74.
26. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 27°C using a desiccator technique. *Mut Res* 2000; 470:85-92.
27. Christine Clark. Seminar report "Occupational exposure to cytotoxic drugs". *The Pharmaceutical J* 1999;263: 65-7.
28. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(14):1427-32.
29. Rubino FM, Florida L, Pietropaolo AM, Tavazzani M, Colombi A. Measurement of surface contamination by certain antineoplastic drugs using high-performance liquid chromatography: applications in occupational hygiene investigations in hospital environments. *Med Lav* 1999;90(4):572-83.
30. Sessink P, Bos R. Drugs Hazardous to Healthcare Workers. Evaluation of Methods for Monitoring Occupational Exposure to Cytostatic Drugs. *Drug Safety* 1999; 20(4):347-59.
31. Paul JM, Sessink P et al. Evaluation of the PhaSeal Hazardous Drug Containment System. *Hospital Pharmacy* 1999; 34(11): 1311-17.
32. Connor TH, Anderson RW. Comunicación presentada en el Midyear Clinical Meeting 2000, Las

Vegas. Información proporcionada por Carmel Pharma.

33. Plumridge R, Sewell G. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health-Sys Pharm* 2001; 58:1760-4.

34. Grupo Español para el desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). Prevención de errores de medicación en quimioterapia (pendiente de publicación).

35. Bu Ba V. Directive, procedure recognized officially and by the professional association: "Standards for the operation of safety workbenches with recirculated air for work with carcinogenic or mutagenic cytostatic". Federal Health Paper 7-8/4998, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 1998, 138: 76-7.

36. ArbStättVO: Arbeitsstätten Verordnung (workplace regulations).

37. British Standard BS 5726 Part2, 1991.

38. Christine Clark report: Meetings: 6th Congress of the EAHP "New horizons in hospital pharmacy". *Hosp Pharm* 2001;8:139-43.)

39. Wilson JP, Solimando DA. Aseptictécnique as a safety precaution in the preparation of antineoplastic agents. *Hosp Pharm* 1981;16:575-81.

40. Mateu J, Massó-Muniesa J, Clopés A, Ordena E, Trullás M. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. *Farm Hosp* 1997;21: 187-194.

41. Allwood M, Patricia Wright, ed. The cytotoxics handbook. 2nd edition. Oxford: Radcliffe Medical Press;1993.

42. Escribano Romero B, Sánchez Fresneda MN. "Preparación y Administración de citostáticos" en: El Paciente Oncohematológico y su Tratamiento. 1ª edición. Madrid. Editores Médicos, 1997.
43. Martindale The complete drug reference. Edited by Kathleen Parfitt. 32nd Edition. The Pharmaceutical Press 1999.
44. Ley 10/1998, de 21 de abril, de Residuos (B.O.E. de 22 de abril de 1998).
45. Gilillian J, Weinstein L. The effects of chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obst Gynecol Surv* 1983;38:6-13.
46. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Effects of exposure to antineoplastic agents on self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1997;39:574-80.
47. Valanis B, Vollmer W, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999;41:632-8.
48. Richter P, Calamera JC, Morgenfeld MC, et al. Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer* 1970;25:1026-30.
49. Malaguire LC. Fertility and cancer therapy. *Postgrad Med* 1979;65:293-5.
50. Sherins JJ, De Vita VT Jr. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann Intern Med* 1973;79:216-20.

51. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición de agentes cancerígenos durante el trabajo (B.O.E. 24 de mayo de 1997).

52. Shaw RJS British J Pharm Practice 1988;293-7.

com **P**romiso

Pfizer en Oncología

Ahora Pfizer extiende su compromiso con la Vida. Porque ahora Pfizer pone a disposición de la oncología toda su capacidad investigadora y el más amplio pipeline de productos encaminados a tratar el cáncer. Cualquier tipo de cáncer. Un compromiso real. Un compromiso con todos aquellos que llevan años volcando sus esfuerzos en proporcionar esperanza: los profesionales médicos.

AROMASIL[®]
exemestano

FARMORUBICINA[®]
epirubicina

AMPTO[®]
irinotecan



LA VIDA POR DELANTE

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: FARMORUBICINA 10 mg, FARMORUBICINA 50 mg, FARMORUBICINA SOLUCION 10 mg, FARMORUBICINA SOLUCION 50 mg, FARMORUBICINA SOLUCION 200 mg. **COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** FARMORUBICINA 10 mg: Por vial; Epirubicina (DCI) clorhidrato 10 mg. Excipientes; Lactosa y metil hidroxibenzoato. Por ampolla solvente: Agua para inyección 5 ml. FARMORUBICINA 50 mg: Por vial; Epirubicina (DCI) clorhidrato 50 mg. Excipientes; Lactosa y metil hidroxibenzoato. FARMORUBICINA SOLUCION 10 mg: Por vial; Epirubicina (DCI) clorhidrato 10 mg. Excipientes; Acido clorhídrico y suero fisiológico. FARMORUBICINA SOLUCION 50 mg: Por vial; Epirubicina (DCI) clorhidrato 50 mg. Excipientes; Acido clorhídrico y suero fisiológico. FARMORUBICINA SOLUCION 200 mg: Por vial; Epirubicina (DCI) clorhidrato 200 mg. Excipientes; Acido clorhídrico y suero fisiológico. **FORMA FARMACÉUTICA:** FARMORUBICINA se suministra en viales que contienen: 10 mg y 50 mg de clorhidrato de epirubicina en forma de polvo liofilizado de color rojo para ser reconstituido antes de ser administrado. FARMORUBICINA SOLUCION se suministra en viales que contienen: 10 mg, 50 mg y 200 mg de clorhidrato de epirubicina en forma de solución (2 mg/ml) lista para ser utilizada. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** FARMORUBICINA ha producido respuestas en un gran espectro de enfermedades neoplásicas tales como: Carcinoma de mama, Linfomas malignos, Sarcomas de partes blandas, Carcinoma gástrico, Carcinoma de hígado, Carcinoma de páncreas, Carcinomas de cabeza y cuello, Carcinoma de pulmón, Carcinoma ovárico, Leucemia aguda linfoblástica. FARMORUBICINA también puede ser utilizada para el Tratamiento de tumores vesicales superficiales (Ta/T1 y Carcinoma in situ) y Profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales con resección transuretral completa. **Posología y forma de administración: Administración intravenosa: Dosis convencionales:** Cuando se administra Farmorubicina como agente único, la dosis recomendada en adultos es de 60-90 mg/m² de superficie corporal. El fármaco debe inyectarse por vía i.v. durante 3-5 minutos y, dependiendo del estado hematomedular del paciente, la dosis se debe repetir con intervalos de 21 días. **Dosis altas:** Farmorubicina, en dosis altas como agente único para el tratamiento de cáncer de pulmón, debe administrarse según las siguientes pautas: Cáncer de pulmón de células pequeñas (no tratado previamente): 120 mg/m² el día 1, cada 3 semanas; Cáncer de pulmón de células no pequeñas (escamosas, células grandes y adenocarcinoma no tratado previamente): 135 mg/m² el día 1 ó 45 mg/m² los días 1, 2, 3, cada 3 semanas. El fármaco se debe administrar en forma de bolo intravenoso durante 3-5 minutos o en forma de infusión durante 30 minutos (ver apartado de *Instrucciones de Uso y Manipulación*). Se recomiendan dosis menores (60-75 mg/m² para el tratamiento convencional y de 105-120 mg/m² para pautas de dosis altas) para pacientes con insuficiencia funcional de médula ósea debida a una quimioterapia o radioterapia previas, debida a la edad, o en casos de infiltración neoplásica de la médula ósea. La dosis total por ciclo puede dividirse a lo largo de 2-3 días sucesivos. Las dosis deben reducirse adecuadamente cuando el fármaco se administre en combinación con otros agentes antitumorales. Dado que la principal vía de eliminación de Farmorubicina es a través del sistema hepatobiliar, la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática, para así evitar un aumento de la toxicidad general. La insuficiencia hepática moderada (bilirrubina 1,4-3 mg/100 ml) requiere una reducción de la dosis del 50%, mientras que la insuficiencia severa (bilirrubina >3 mg/100 ml) necesita una reducción de la dosis del 75%. En vista de la pequeña cantidad de Farmorubicina que se excreta por vía renal, la insuficiencia renal moderada no parece requerir una reducción de dosis. **Administración intravesical:** Se recomienda una terapia de 8 instilaciones semanales de 50 mg para el tratamiento del carcinoma de células transicionales papilares de vejiga. En caso de toxicidad local (cistitis química) se aconseja una reducción de la dosis a 30 mg. Para el carcinoma in situ, la dosis se puede incrementar hasta 80 mg, dependiendo de la tolerancia individual del paciente. Para la profilaxis de recurrencias después de una resección transuretral de tumores superficiales se recomiendan 4 administraciones semanales de 50 mg, seguidas de 11 instilaciones mensuales de la misma dosis. **Contraindicaciones:** Farmorubicina está contraindicada en pacientes con marcada mielosupresión inducida por tratamientos previos con otros agentes antitumorales o con radioterapia, y en pacientes ya tratados con dosis acumulativas máximas de otras antraciclinas, como doxorubicina o daunorubicina. El fármaco está contraindicado en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca y en aquellos que la padecen. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Farmorubicina deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de especialistas con experiencia en terapias antiblástica y citotóxica. El tratamiento con dosis altas de Farmorubicina requiere en especial la disponibilidad de instalaciones para el cuidado de posibles complicaciones clínicas derivadas de la mielosupresión. El tratamiento inicial requiere una cuidadosa monitorización basal de distintos parámetros de laboratorio y de la función cardíaca. Durante cada ciclo de tratamiento con Farmorubicina los pacientes deben estar estrecha y frecuentemente monitorizados. Tanto antes como después de cada ciclo de terapia se debe realizar una evaluación del recuento de eritrocitos, leucocitos, neutrófilos y de plaquetas. La leucopenia y la neutropenia son normalmente transitorias con los programas de administración convencionales y de dosis altas, alcanzando un mínimo entre los días 10 y 14, y volviendo a valores normales aproximadamente el día 21. Son más severas con las pautas de dosis altas. Muy pocos pacientes experimentan trombocitopenia (<100.000 plaquetas/mm³), incluso incluyendo a los tratados con dosis altas. La función hepática deberá ser evaluada antes de comenzar el tratamiento y, si es posible, durante el mismo (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina). Tanto con las dosis convencionales como con las altas, solo se deberá sobrepasar una dosis acumulativa de 900-1000 mg/m² con extrema precaución. Por encima de este nivel, el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva irreversible aumenta considerablemente. Existe evidencia objetiva de que la toxicidad cardíaca raramente se produce por debajo de este nivel. La función cardíaca debe, sin embargo, monitorizarse estrechamente durante el tratamiento para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca del tipo descrito para otras antraciclinas. La insuficiencia cardíaca puede aparecer incluso varias semanas después de discontinuar el tratamiento, y puede no responder al tratamiento médico específico. El riesgo potencial de cardiotoxicidad puede aumentar en pacientes que han recibido radioterapia concomitante o previa en el área pericárdica mediastínica. Al establecer las dosis acumulativas máximas de Farmorubicina se debe tener en cuenta cualquier terapia concomitante con fármacos potencialmente cardiotoxicos. Se recomienda realizar un ECG antes y después de cada ciclo de tratamiento. Las alteraciones del trazado del ECG como aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del segmento S-T o la presencia de arritmias, generalmente transitorias y reversibles, no necesitan ser necesariamente consideradas como indicaciones para discontinuar el tratamiento. La cardiomiopatía inducida por las antraciclinas está asociada con una reducción persistente del voltaje QRS, con una prolongación más allá de los límites normales del intervalo sistólico (PEP/LVET) y con una reducción de la fracción de eyección. La monitorización cardíaca de los pacientes en tratamiento con Farmorubicina es muy importante, y se aconseja evaluar la función cardíaca mediante técnicas no invasivas como un ECG, ecocardiografía y, en caso necesario, medición de la fracción de eyección mediante angiografía con radionucleidos. Al igual que otros agentes citotóxicos, Farmorubicina puede inducir hiperuricemia como resultado de una rápida lisis de las células neoplásicas. Se deben, por tanto, controlar los niveles de ácido úrico plasmático para que este fenómeno pueda ser controlado farmacológicamente. La epirubicina puede inducir una coloración roja en la orina, que carece de importancia, durante 1-2 días después de la administración. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se debe utilizar junto con quimioterapia inmunodepresora. La asociación de epirubicina con fármacos potencialmente cardiotoxicos, aumenta el riesgo de aparición de

toxicidad cardíaca, por este motivo no se debe administrar epirubicina en pacientes que ya hubiesen recibido la dosis acumulada superior a 450 mg/m² de antineoplásicos de la serie de antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina), ya que este tipo de pacientes posee un riesgo mayor de toxicidad cardíaca. Así mismo, la probabilidad es mayor en los pacientes que simultánea o previamente han sido sometidos a radioterapia de la zona mediastínica. **Embarazo y lactancia:** Al igual que la mayoría de los agentes antineoplásicos, la epirubicina ha mostrado propiedades mutagénicas y teratogénicas en la experimentación animal. Este fármaco no debe administrarse normalmente durante el embarazo ni durante la lactancia. Se recomienda tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento y durante los tres meses consecutivos a un ciclo de tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** No se han descrito. **Reacciones adversas:** Además de la mielosupresión y cardiotoxicidad (ver apartado de *Advertencias y Precauciones*), se han descrito las siguientes reacciones adversas: En el 60-90% de los casos tratados aparece alopecia, normalmente reversible, y acompañada por falta de barba en los hombres. A los 5-10 días después del comienzo del tratamiento puede aparecer mucositis, que normalmente incluye estomatitis con áreas de erosiones dolorosas, principalmente a lo largo de la lengua y en la mucosa sublingual. Alteraciones gastro-intestinales como náuseas, vómitos y diarreas. Hiperpirexia. Raramente se ha informado de fiebre, escalofríos y urticaria. Se puede producir anafilaxis. Se han administrado con seguridad dosis altas de Farmorubicina a un gran número de pacientes con distintos tumores sólidos no tratados. Las reacciones adversas producidas no fueron diferentes a las observadas con dosis convencionales, con excepción de una neutropenia severa reversible (<500 neutrófilos/mm³ durante <7 días), que se produjo en la mayoría de los pacientes. Con las dosis altas solo unos cuantos pacientes requirieron la hospitalización y una terapia de soporte para las complicaciones infecciosas severas. Los efectos secundarios sistémicos son raros durante la administración intravenosa, ya que la absorción del fármaco es mínima. Con mayor frecuencia se ha observado cistitis química, en ocasiones hemorrágica.

Sobredosificación: Con dosis unitarias excesivas es de esperar que se provoque degeneración aguda del miocardio en 24 horas, seguida de depresión grave de la médula ósea al cabo de 10-14 días. El tratamiento durante este período deberá ser de mantenimiento, aplicando medidas tales como transfusiones de sangre y vigilancia constante. Con las antraciclinas se han observado insuficiencias cardíacas retardadas, incluso seis meses después de la sobredosificación. Los pacientes deben vigilarse cuidadosamente y en el caso de que aparezcan signos de insuficiencia cardíaca se aplicarán las medidas convencionales.

DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes: FARMORUBICINA: Lactosa, Metil hidroxibenzoato. FARMORUBICINA SOLUCION: Acido clorhídrico, Suero fisiológico. **Incompatibilidades:** La epirubicina no debe mezclarse con heparina ya que da lugar a la formación de un precipitado. Debe evitarse el contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino, ya que podría resultar una hidrólisis del fármaco. En terapias combinadas con otros antineoplásicos no es recomendable mezclarlos en la misma jeringa. **Período de validez:** FARMORUBICINA: 48 meses. La solución reconstituida es químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente, y durante 48 horas en nevera (2-8°C). Debe ser protegida de la luz. FARMORUBICINA SOLUCION: 36 meses. **Precauciones especiales de conservación:** FARMORUBICINA: No precisa condiciones especiales, lugar fresco y seco. FARMORUBICINA SOLUCION: La especialidad debe conservarse en nevera (2-8°C). **Naturaleza y contenido del recipiente:** FARMORUBICINA se suministra en viales de vidrio transparente. FARMORUBICINA SOLUCION se suministra en viales de polipropileno transparente. **Instrucciones de uso/manipulación: Preparación de la solución:** FARMORUBICINA para administración intravenosa debe disolverse en agua para inyección estéril o en cloruro sódico para inyección. Para la administración intravesical, se debe disolver la dosis prevista de FARMORUBICINA en 50 ml de los mismos solventes. Después de añadir el diluyente, se debe agitar el vial hasta que el fármaco se haya disuelto completamente. La solución reconstituida es químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente, y durante 48 horas en nevera (2-8°C). Debe ser protegida de la luz. **Administración intravenosa:** FARMORUBICINA no es activa al ser administrada oralmente y no debe ser inyectada por vía intramuscular ni intratecal. Se aconseja administrar el fármaco a través del tubo de una infusión salina i.v. de libre circulación después de comprobar que la aguja está bien insertada en la vena. Este método minimiza el riesgo de extravasación del fármaco y asegura el buen lavado de la vena con solución salina después de la administración del fármaco. La extravasación de FARMORUBICINA de la vena durante la administración intravenosa puede originar lesiones tisulares severas, incluso necrosis. Se puede producir una esclerosis venosa como consecuencia de la inyección en vasos pequeños o como resultado de inyecciones repetidas en la misma vena. Por incompatibilidad química, no debe mezclarse FARMORUBICINA con heparina, pudiéndose originar un precipitado cuando ambos fármacos están en unas proporciones determinadas. FARMORUBICINA puede administrarse en combinación con otros agentes antitumorales, pero no se recomienda su mezcla con otros fármacos en la misma jeringa. **Administración intravesical:** La solución se instala a través de un catéter, se deja actuar durante una hora, después de la cual se solicita al paciente vaciar la vejiga. Durante la instilación, se debe rotar la pelvis del paciente para asegurar un amplio contacto de la solución con la mucosa vesical. **Medidas de protección:** Dada la naturaleza tóxica de este fármaco, se recomiendan las siguientes medidas protectoras: El personal debe estar bien entrenado en técnicas de reconstitución y de manipulación. Se debe excluir de trabajar con este fármaco al personal en estado de gestación. El personal que manipule FARMORUBICINA debe llevar ropa protectora: gafas protectoras, batas y guantes y mascarillas desechables, se debe definir un área determinada para la reconstitución (preferentemente bajo una campana de flujo laminar). La superficie de trabajo debe estar protegida por papel absorbente, desechable y con forro de plástico. Todos los útiles utilizados en la reconstitución, administración o lavado, incluyendo los guantes, deben introducirse en bolsas de vertidos de alto riesgo para ser incineradas a alta temperatura. Los derrames de líquido deben tratarse con solución de hipoclorito sódico diluido (1% de cloro disponible), preferiblemente mediante empapado, y luego con agua. Se deben desechar todos los materiales utilizados tal y como se ha descrito anteriormente. El contacto accidental con la piel u ojos debe ser tratado inmediatamente con un lavado exhaustivo con agua, con agua y jabón, o con solución de bicarbonato sódico. Debe buscarse ayuda médica. El fármaco debe utilizarse antes de transcurridas 24 horas desde la primera penetración en el tapón de goma. Desechar la solución no utilizada. **Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización:** KENFARMA, S.A., Ctra de Rubí 90-100, 08190 Sant Cugat del Vallés (Barcelona). **Presentaciones y PVP (IVA):** Farmorubicina 10mg x1 vial 19,69 €; Farmorubicina 10 mg x 50 viales 719,5 €; Farmorubicina 50 mg x 1 vial 92,77 €; Farmorubicina 50 mg x 25 viales 1736,5 €; Farmorubicina solución 10 mg x 1 vial 19,69 €; Farmorubicina solución 10 mg x 50 viales 719,15 €; Farmorubicina solución 50 mg x 1 vial 92,77 €; Farmorubicina solución 50 mg x 25 viales 1736,17 €; Farmorubicina solución 200 mg x 1 vial 274,81 €. **Condiciones de dispensación:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por la S.S. con aportación reducida. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR. PARA INFORMACIÓN ADICIONAL, POR FAVOR, CONTACTE CON EL SERVICIO DE INFORMACIÓN MÉDICA DE PFIZER: 91 490 9779.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Lluch A, Sastre J M, Chumbres M L. Epirubicina en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Rev Cancer 2003. Vol 17(II): 17-27. 2. Picó C, Masramón X. Epirubicina en el cáncer de mama metastásico. Rev Cancer 2003. Vol 17(II): 3-16.



LA VIDA POR DELANTE

www.pfizer.es

Avda. Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja,
28108 Alcobendas (Madrid)



LA VIDA POR DELANTE