REVISTA DE LA

ISSN 1131-9429

OFIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 28 - Nº 1 - 2018

Editorial

Medicamentos peligrosos: una carrera de fondo
Alonso Herreros JM, Gaspar Carreño M, Cercós Lleti AC, Delgado Sánchez O 9

Originales

Pasado y futuro en el manejo de medicamentos peligrosos
Poveda Andrés JL, Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N 11

Implementación de un circuito seguro para la gestión integral de fármacos peligrosos en un hospital de tercer nivel
Valero García S, Vila Clérigues N, López Briz E, Borrás Almenar C, Escobar Cava P, Poveda Andrés JL 15

Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización
Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM 23

Implementation of new recommendations for handling hazardous drugs
García-Lagunar MH, Martínez-Penella M, Chica-Marchal AM, Viney AC, Muñoz-García I, Mira-Sirvent MC 29

Artículos Especiales

Sistemas cerrados desde la preparación hasta la administración de medicamentos peligrosos
González-Haba Peña E, Gaspar Carreño M 37

Equipos de protección individual para el manejo de medicamentos peligrosos
Gaspar Carreño M, Márquez Peiró JF, Achau Muñoz R 44

Revisión

Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales
Fuentes Irigoyen R, Tornero Torres O, Tejada González P 62

Casos Clínicos

Nutrición parenteral domiciliaria en una paciente pediátrica diagnosticada de síndrome de intestino corto
García-Queiruga M, Feal Cortizas B, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI 77

Uso combinado de rituximab y romiplostim en púrpura trombocitopénica idiopática
Meroño Saura MA, Rodríguez Martínez T, Ventura López M, Gómez Gil A 79

Cartas al Director

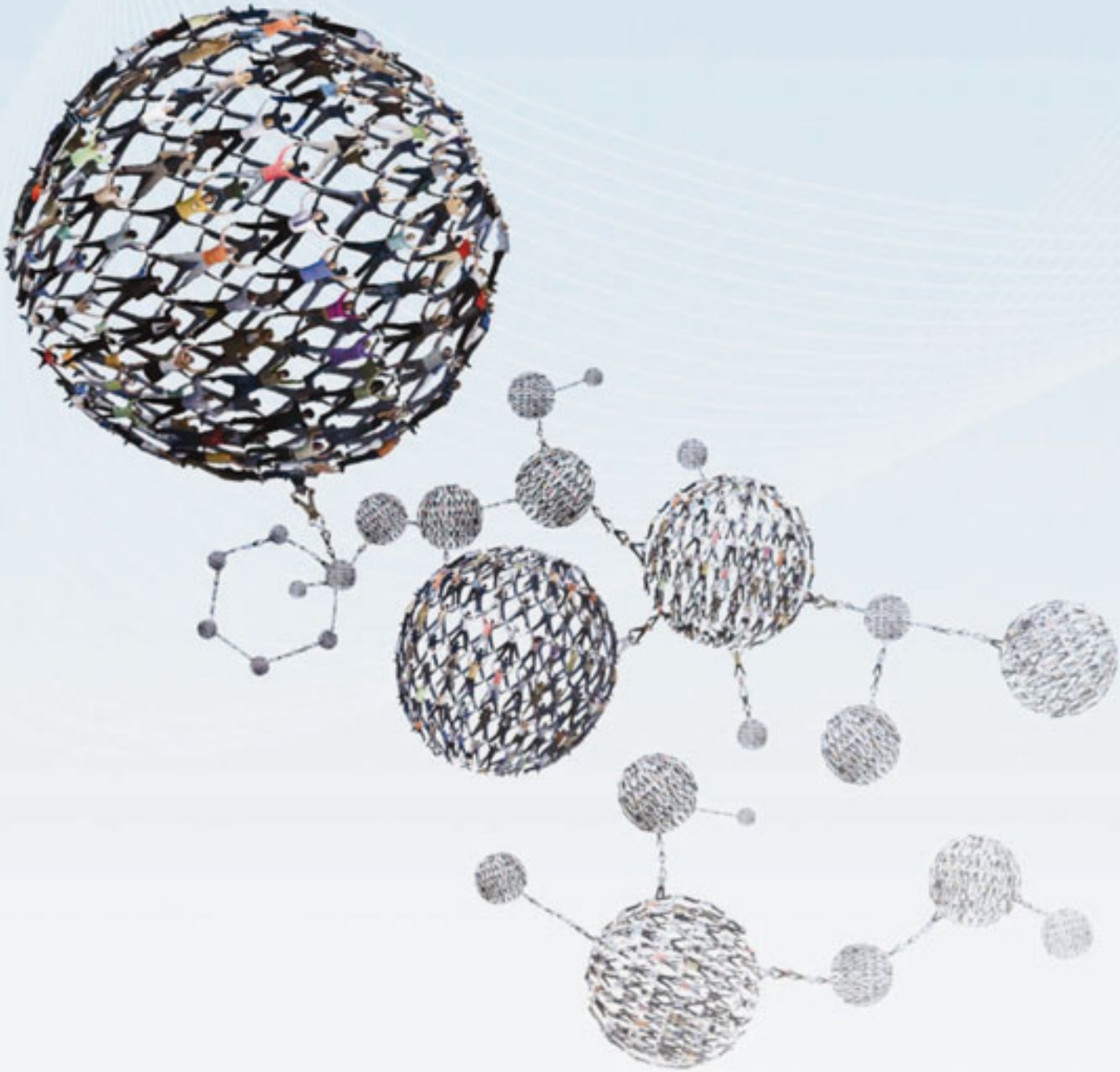
Áreas de incertidumbre en la duración del tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa
Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, Franco Miguel JJ, Urbieta Sanz E 81

Implementación de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia para leishmaniasis cutánea en un centro de salud rural peruano
Ríos León KG 83

FÁRMACOS ESPECIAL PELIGROSOS

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

www.revistadelaofil.org



El compromiso de Pfizer es poner a disposición de los pacientes y los profesionales sanitarios, medicamentos innovadores de la manera más rápida, segura y eficaz, para que nuestras vidas sean más sanas, largas y de mayor calidad. Tomamos la responsabilidad de descubrir, desarrollar y fabricar medicamentos para paliar el dolor, erradicar las enfermedades y satisfacer necesidades médicas no cubiertas.

facebook/spain.pfizer

twitter/pfizer_spain

youtube/user/pfizerspain

www.pfizer.es

Pfizer

Trabajando juntos por un mundo más sano

REVISTA DE LA

OFIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

www.revistadelaofil.org

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS • FUNDADA EN 1991

Director
Dr. Enrique Soler Company. PhD, PharmD.
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Universidad de Valencia. Valencia (España)
director@revistadelaofil.org

Coordinador de este Número Especial
José María Alonso Herreros

Comité Editorial
José María Alonso Herreros
Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)
Francisco José Araujo Rodríguez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)
Patricia de Carvalho Mastroianni
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho FCF-UNESP Araraquara/SP (Brasil)
Raymundo Escutia Gutiérrez
Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco. Universidad de Guadalajara (México)
Anxo Fernández Ferreiro
Complexo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Santiago de Compostela (España)
Raul Ferrando Piqueres
Hospital General Universitario Castellón. Castellón (España)
Diana González Bermejo
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)
Selene Guadalupe Huerta Olvera
Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Jalisco (México)
Fernando Gutiérrez Nicolás
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias Santa Cruz de Tenerife (España)
José Luis Marco Garbayo
Hospital Francesc de Borja.Gandía. Valencia (España)
Jean Mesa Quintero
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquía. Medellín (Colombia)
Cristina Sangrador Pelluz
Hospital Universitario Mutua Terrassa.Terrassa. Barcelona (España)
Mariana Valerio
Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

Redacción y edición
Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Avda. Reina Victoria, 47 - 28003 Madrid (España)
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Diseño y maquetación: Concepción García García

Depósito Legal: M–3645–2013
ISSN: 1131–9429

Comité de Redacción
Sara Cobo Sacristán
Teresa García Martínez
Sergio García Muñoz
Mónica Montero Hernández
Juan Carlos Pérez Pons

Secretaría de Redacción
Alvaro Medina Guerrero

Comité Asesor
Miguel Ángel Calleja Hernández
Xochitl Cortez-González
Carlos Crespo Diz
Ismael Escobar Rodríguez
José López Guzmán
Manuel Machuca González
Mariano Madurga Sanz
Eduardo L. Mariño Hernández
Javier Merino Alonso
Andrés Navarro Ruiz
José Luis Poveda Andrés

Director de Comunicación
Íñigo Soler Montaner
comunicacion@revistadelaofil.org

Incluida en: Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Siic Salud, Universia Biblioteca de Recursos, University Librery of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universiteits-bibliotheek, Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico (REDIB), MEDES

Suscripción y pedidos
Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Precios: Suscripción anual 100 € (135 $USA)
Número suelto 30 € (40 $USA)
ofil@ibanezyplaza.com

Envío de originales
publicacion@revistadelaofil.org

Normas de publicación
http://www.revistadelaofil.org/normas/

© Revista de la OFIL
La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide necesariamente ni es responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores.

Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL)

La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.

2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "curricula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.

3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.

4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.

5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.

6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva de la OFIL

Presidente
José Luis Marco
Garbayo (ES)
presidente@ofil-internacional.org

Vicepresidenta
Estela Sarries (UY)
vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretaria
Ana Catalina Venegas Campo (CR)
secretario@ofil-internacional.org

Tesorera
Elisa Rabito de Pino (PA)
tesorero@ofil-internacional.org

Vocal 1
Mario Borges Rosa (BR)
brasil@ofil-internacional.org

Vocal 2
Laura Beatriz Davide (AR)
argentina@ofil-internacional.org

Presidente anterior
Mariano Madurga (ES)

Delegados de la OFIL

Argentina
Laura Davide
argentina@ofil-internacional.org

Bolivia
Liliana Ivone Velasco Narváez
bolivia@ofil-internacional.org

Brasil
Divaldo Lyra Junior
brasil@ofil-internacional.org

Chile
Mª Elena Sepúlveda
chile@ofil-internacional.org

Colombia
Jorge León Salcedo
colombia@ofil-internacional.org

Costa Rica
Mario Acosta González
costarica@ofil-internacional.org

Cuba
Zeina Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org

Ecuador
Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org

El Salvador
Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org

España
Enrique Soler Company
espana@ofil-internacional.org

Guatemala
Eleonora Gaitán
guatemala@ofil-internacional.org

Honduras
Leonardo A. Sánchez Núñez
honduras@ofil-internacional.org

México
Mª Guadalupe Juarez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org

Nicaragua
Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org

Panamá
Leida Barrios
panama@ofil-internacional.org

Paraguay
Nilsa Lial
paraguay@ofil-internacional.org

Perú
Moisés Eliseo Mendocilla Risco
peru@ofil-internacional.org

Portugal
Ana Gusmao
portugal@ofil-internacional.org

Puerto Rico
Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org

República Dominicana
Ana Isabel Herrera
r.dominicana@ofil-internacional.org

Uruguay
Alicia Misa
uruguay@ofil-internacional.org

Venezuela
Rafael Amaro
venezuela@ofil-internacional.org

▼ ferinject®
carboximaltosa de hierro

Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .
La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.
Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro. [1-3]

Vifor Pharma
www.viforpharma.es
www.DeficienciadeHierro.es
@ViforPharmaES

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Ultima actualización: Julio de 2016. 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92

▼ **Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.**
Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Ficha técnica o resumen de las características del producto

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject®. Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject® sigue un enfoque gradual. (1) determinación de las necesidades individuales de hierro, (2) cálculo y administración de las dosis de hierro y (3) evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación. *Paso 1: Determinación del hierro necesario.* Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro.

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
> 14	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. *Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro.* Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject® no debe superar: • 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa), • 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject® es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). *Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.* El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior (ver sección 5.1). *Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodálisis.* No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodálisis (ver también la sección 4.4). *Población pediátrica.* No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject® solo debe administrarse por vía intravenosa • mediante inyección o, • mediante perfusión o, • durante una sesión de hemodálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. *Inyección intravenosa.* Ferinject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject®

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa. Ferinject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject® solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: • hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject® o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica, • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** *Reacciones de hipersensibilidad.* Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgieran efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. *Insuficiencia hepática e renal.* A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. *Infección.* El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eczema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. *Extravasación.* Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®. El derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración mantén de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®. *Excipientes.* Un ml de Ferinject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. *Población pediátrica.* No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No existen ensayos adecuados y bien controlados de Ferinject en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject® debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificante (≤ 1%). En función de los datos limitados sobre madres en periodo de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 4.755 pacientes recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección clasificadas como frecuentes en la Tabla 4 se componen de varias RFA comunicadas de forma individual con una frecuencia de poco frecuente o rara. Puede producirse hipofosfatemia (frecuente). En los ensayos clínicos, los valores mínimos se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject®, los valores habían vuelto a los del rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides con una frecuencia de raras.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia [1]
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad[4]
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión, sofocos	Flebitis, síncope[5], presíncope[5]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo[5]
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea[2]	Angioedema[5], palidez[5] y edema facial[5]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección[3]	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Escalofríos violentos, malestar, enfermedad similar a la gripe[5]
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina-aminotransferasa	Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		

1 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculo-papular, pruriginoso (la frecuencia de todas las reacciones adversas individuales se ha considerado como rara). 2 Incluye los siguientes términos: quemazón, dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la perfusión (la frecuencia de estas reacciones adversas individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como rara). 3 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 4 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notifica.RAM.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH), Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Periodo de validez:** ***Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:*** 3 años. ***Periodo de validez una vez abierto el envase:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. ***Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30ºC. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject® se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject® es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. Ferinject® debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN PVL y PVP:** Ferinject® 5 viales con 10 ml. PVL 500 €, PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml. PVL 100 €, PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial de 20 ml. PVL 200 €, PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Francia. Tel. +33 (0)1 41 06 58 90. Fax +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** (FTTT). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio de 2014.

SUMARIO

Vol. 28 - 1 - Enero-Marzo 2018

REVISTA DE LA
ISSN 1131-9429
OFIL
Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy
VOL. 28 - Nº 1 - 2018
Editorial
Medicamentos peligrosos: una carrera de fondo
Alonso Herreros JM, Gaspar Carreño M, Cercós Lleti AC, Delgado Sánchez O ... 9
Originales
Pasado y futuro en el manejo de medicamentos peligrosos
Poveda Andrés JL, Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N ... 11
Implementación de un circuito seguro para la gestión integral de fármacos peligrosos en un hospital de tercer nivel
Valero García S, Vila Clérigues N, López Briz E, Borrás Almenar C, Escobar Cava P, Poveda Andrés JL ... 15
Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización
Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM ... 23
Implementation of new recommendations for handling hazardous drugs
García-Lagunar MH, Martínez-Penella M, Chica-Marchal AM, Viney AC, Muñoz-García I, Mira-Sirvent MC ... 29
Artículos Especiales
Sistemas cerrados desde la preparación hasta la administración de medicamentos peligrosos
González-Haba Peña E, Gaspar Carreño M ... 37
Equipos de protección individual para el manejo de medicamentos peligrosos
Gaspar Carreño M, Márquez Peiró JF, Achau Muñoz R ... 44
Revisión
Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales
Fuentes Irigoyen R, Tornero Torres O, Tejada González P ... 62
Casos Clínicos
Nutrición parenteral domiciliaria en una paciente pediátrica diagnosticada de síndrome de intestino corto
García-Queiruga M, Feal Cortizas B, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI ... 77
Uso combinado de rituximab y romiplostim en púrpura trombocitopénica idiopática
Meroño Saura MA, Rodríguez Martínez T, Ventura López M, Gómez Gil A ... 79
Cartas al Director
Áreas de incertidumbre en la duración del tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa
Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, Franco Miguel JJ, Urbieta Sanz E ... 81
Implementación de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia para leishmaniasis cutánea en un centro de salud rural peruano
Ríos León KG ... 83
PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS
www.revistadelaofil.org

Editorial

Medicamentos peligrosos: una carrera de fondo
Alonso Herreros JM, Gaspar Carreño M, Cercós Lleti AC, Delgado Sánchez O ... 9

Originales

Pasado y futuro en el manejo de medicamentos peligrosos
Poveda Andrés JL, Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N ... 11

Implementación de un circuito seguro para la gestión integral de fármacos peligrosos en un hospital de tercer nivel
Valero García S, Vila Clérigues N, López Briz E, Borrás Almenar C, Escobar Cava P, Poveda Andrés JL ... 15

Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización
Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM ... 23

Implementation of new recommendations for handling hazardous drugs
García-Lagunar MH, Martínez-Penella M, Chica-Marchal AM, Viney AC, Muñoz-García I, Mira-Sirvent MC ... 29

Artículos Especiales

Sistemas cerrados desde la preparación hasta la administración de medicamentos peligrosos
González-Haba Peña E, Gaspar Carreño M ... 37

Equipos de protección individual para el manejo de medicamentos peligrosos
Gaspar Carreño M, Márquez Peiró JF, Achau Muñoz R ... 44

Revisión

Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales
Fuentes Irigoyen R, Tornero Torres O, Tejada González P ... 62

Casos Clínicos

Nutrición parenteral domiciliaria en una paciente pediátrica diagnosticada de síndrome de intestino corto
García-Queiruga M, Feal Cortizas B, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI ... 77

Uso combinado de rituximab y romiplostim en púrpura trombocitopénica idiopática
Meroño Saura MA, Rodríguez Martínez T, Ventura López M, Gómez Gil A ... 79

Cartas al Director

Áreas de incertidumbre en la duración del tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa
Gallego Muñoz C, Olmos Gutiérrez L, Franco Miguel JJ, Urbieta Sanz E ... 81

Implementación de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia para leishmaniasis cutánea en un centro de salud rural peruano
Ríos León KG ... 83

Tu
Farmacéutico
de Guardia

www.tufarmaceuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**

LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◂ *Vídeo de muestra de la web*

@Tufarmaweb

hospital Arnau de Vilanova valencia

Hospital Comarcal de Llíria

CASTELLÓ DEPARTAMENT DE SALUT

SEFAF

REVISTA DE LA
OFIL
Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

SUMMARY

Vol. 28 - 1 - January-March 2018

EDITORIAL
Hazardous drugs: a long distance race
ALONSO HERREROS JM, GASPAR CARREÑO M, CERCÓS LLETI AC, DELGADO SÁNCHEZ O 9

ORIGINALS
Past and future of hazardous drugs handling
POVEDA ANDRÉS JL, VALERO GARCÍA S, LÓPEZ BRIZ E, VILA CLÉRIGUES N 11

Implementation of a safe circuit for the management of hazardous drugs in a third level hospital
VALERO GARCÍA S, VILA CLÉRIGUES N, LÓPEZ BRIZ E, BORRÁS ALMENAR C, ESCOBAR CAVA P, POVEDA ANDRÉS JL 15

Disgregation fo hazardous drugs compresses
ALONSO PÉREZ L, GOMIS MUÑOZ P, FERRARI PIQUERO JM 23

Implementation of new recommendations for handling hazardous drugs
GARCÍA-LAGUNAR MH, MARTÍNEZ-PENELLA M, CHICA-MARCHAL AM, VINEY AC, MUÑOZ-GARCÍA I, MIRA-SIRVENT MC..... 29

SPECIAL ARTICLES
Closed-system from the preparation to the administration of hazardous drugs
GONZÁLEZ-HABA PEÑA E, GASPAR CARREÑO M 37

Personal protective equipment for the handling of hazardous drugs
GASPAR CARREÑO M, MÁRQUEZ PEIRÓ JF, ACHAU MUÑOZ R..... 44

REVIEW
Health hazards of raw materials and protective measures for occupational exposure during the compounding of pharmaceutical formulations
FUENTES IRIGOYEN R, TORNERO TORRES O, TEJADA GONZÁLEZ P 62

CLINICAL CASES
Home parenteral nutrition in a female paediatric patient diagnosed with short bowel syndrome
GARCÍA-QUEIRUGA M, FEAL CORTIZAS B, PEDREIRA VÁZQUEZ I, MARTÍN HERRANZ MI..... 77

Combined use of rituximab and romiplostim in idiopathic thrombocytopenic purpura: report of a case
MEROÑO SAURA MA, RODRÍGUEZ MARTÍNEZ T, VENTURA LÓPEZ M, GÓMEZ GIL A..... 79

LETTERS TO THE EDITOR
Areas of uncertainty in the duration of treatment with oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic disease
GALLEGO MUÑOZ C, OLMOS GUTIÉRREZ L, FRANCO MIGUEL JJ, URBIETA SANZ E..... 81

Implementation of pharmacotherapy and pharmacovigilance monitoring for cutaneous leishmaniasis in a Peruvian rural health center
RÍOS LEÓN KG..... 83

FREE DOUBLE REPORT DRUGS

THE DIFFERENCE OF CONTINUOUS SAFETY

TO PROTECT YOUR PEOPLE AGAINST HAZARDOUS DRUGS. They are your team. And when they prepare hazardous drugs, they need to be protected. The BD PhaSeal™ system can help. Our portfolio of closed system drug transfer devices (CSTDs) has been clinically demonstrated to reduce personnel exposure and to improve turnaround time of hazardous drug preparation. BD PhaSeal helps you meet NIOSH, ONS, USP and ASHP guidelines for the safe handling of hazardous drugs. Discover the difference of greater safety. **Discover the difference of BD.**

Speak today with your BD representative about BD PhaSeal systems, or learn more at bd.com/BD1-CSTD

BD

Sources available upon request.
© 2017 BD. BD, the BD Logo and BD PhaSeal are trademarks of Becton, Dickinson and Company. MC8391

Editorial

Medicamentos peligrosos: una carrera de fondo

Rev. OFIL 2018, 28;1:9-10

Fecha de recepción: 12/02/2018 - Fecha de aceptación: 12/02/2018

Alonso Herreros JM[1], Gaspar Carreño M[2], Cercós Lleti AC[3], Delgado Sánchez O[4]
1 Grupo de Farmacotecnia de la SEFH. Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)
2 Grupo GPS de la SEFH. Hospital Intermutual de Levante. Valencia (España)
3 Grupo GEDEFO de la SEFH. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia (España)
4 Hospital Universitari Son Espases. Palma (España)

Es evidente que el ambiente sanitario es una fuente de agentes peligrosos para los que ejercen su desempeño profesional en él. Ya durante la Peste Negra del s. XIV, cuando Europa perdió más de un tercio de su población, cuando la medicina y la farmacia estaban más próximas a la Alquimia que a una ciencia moderna, se desarrollaron los "trajes de la peste"[1] –túnicas enceradas con máscaras en forma de pico de ave rellenas de hierbas aromáticas– para proteger a los pocos valientes que se atrevían a atender a los innumerables enfermos y moribundos que llenaban las ciudades medievales. La historia no nos ha dado información sobre la eficacia de esos trajes –aunque podemos suponer que fue más bien baja– pero sí que nos ha proporcionado numerosos casos de científicos y sanitarios que sufrieron las consecuencias de su trabajo. Paul Erlich –Premio Nobel de Medicina en 1908–, responsable del primer quimioterápico de la historia, y autor del concepto de las "balas mágicas" tan de moda hoy con los anticuerpos monoclonales, pasó varios años retirado en Egipto recuperándose de una tuberculosis que contrajo en su laboratorio[2,3]. Por la misma época, y más concretamente en 1900, el Dr. William Lazear[4] murió de fiebre amarilla, mientras participaba en la comisión científica enviada a Cuba que demostró el papel de los mosquitos como transmisores de esta enfermedad. Y si pensamos que todo esto son cosas del pasado basta recordar que en la reciente epidemia de Ébola[5,6], en África Occidental, 875 trabajadores de la salud se infectaron por el virus y más de la mitad de ellos murieron.

Los riesgos biológicos no son los únicos a los que está expuesto un profesional sanitario. La historia nos enseña que además de elementos biopeligrosos, el personal puede sufrir graves daños por otros elementos, como son determinados elementos físicos. Marie Curie –Premio Nobel de Física (1903) y Química (1911)– organizó y formó al personal necesario, para que durante la Primera Guerra Mundial las primeras unidades móviles de radiología (las "petite Curie")[7,8], pudiesen trabajar cerca del frente. La mayoría de sus biógrafos relacionan esta experiencia con su muerte por anemia aplásica.

Probablemente estas experiencias históricas hayan hecho que, tanto las medidas de seguridad como la sensibilización del peligro por parte de los profesionales, ante los riesgos biológicos o los radiológicos sean relativamente altas. Pero ¿qué decir ante los riesgos químicos?, ¿ante el tercer gran tipo de riesgo que se puede encontrar en el mundo sanitario? Muy posiblemente la formación especializada del personal sanitario les haya proporcionado la primera medida de protección –la información– sobre los riesgos químicos conocidos e inmediatos. El uso de agentes inflamables o irritantes son frecuentes en procesos de limpieza y desinfección de material, superficies o piel. El uso de agentes corrosivos (fenol, ácido tricloacético, etc.) es frecuente en el tratamiento de lesiones cutáneas o en algunas técnicas del tratamiento del dolor. Todos ellos tienen un peligro inmediato –lo que en inglés sería "dangerous"– que suele ser conocido por los usuarios o los técnicos aunque solo sea por su inmediatez. Sin embargo, hay un segundo riesgo químico relacionado con el daño a largo plazo, a las exposiciones sucesivas y acumuladas, y que también puede variar según las características del agente y del personal expuesto. Lo que en inglés se conocería como "hazardous"[9].

La identificación de este riesgo químico relacionado con las exposiciones sucesivas y a largo plazo (hazardous) en el ámbito sanitario no se produjo hasta finales de los años setenta del pasado siglo –14 años después de que la OMS abriese el IARC[10] (International Agency for Research on Cancer)– cuando se determinó la capacidad mutagénica en concentrados de orina de enfermeras que manipulaban medicación para el tratamiento del cáncer[11]. Desde entonces la dualidad "medicamento para el cáncer" y "riesgo para el manipulador" quedó sólidamente establecida, siendo numerosos los organismos y sociedades que emitieron recomendaciones de uso, manipulación y administración de estos medicamentos[12], pasando a ser habituales la instalación de cabinas de seguridad biológicas, el empleo de la técnica de Wilson y Solimando, el uso de dispositivos más o menos complejos para la transferencia y administración de medicamentos, o la utilización de equipos de protección personal en las distintas fases de la manipulación de medicamento.

Probablemente la alarma causada por esa dualidad –"medicamento para el cáncer" versus "riesgo para el manipulador"– y la facilidad con la que se identificaba "el riesgo", no nos dejase ver la auténtica dimensión del problema. Tuvieron que pasar 10 años hasta que la ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) llamase la atención

sobre otros fármacos no relacionados con la oncología, pero con el mismo perfil de riesgo para el manipulador (inmunosupresores, antivíricos, antiprotozorarios, etc.) y no fue hasta el 2004 en que, en EE.UU., el NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) empezase a publicar listas de estos "hazardous drugs" incluyendo fármacos de uso tan frecuente como algunos antiepilépticos. En Europa, sí que se han ido publicando documentos sobre la seguridad laboral en el entorno sanitario o sobre el manejo de medicamentos o sustancias mutagénicas o carcinógenas[13,14], pero no ha sido hasta la publicación del documento "Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración"[15] cuando se ha dispuesto de un listado detallado de medicamentos potencialmente mutagénicos, carcinógenos o con toxicidad reproductiva. Su publicación debe considerarse un gran avance en la seguridad de todos los implicados en el manejo de medicamentos en el entorno sanitario. También supone un enorme reto para la mayoría de los centros sanitarios, y en especial para los Servicios de Farmacia, que deben asumir la preparación de muchos medicamentos que habitualmente se preparaban fuera de los Servicios de Farmacia, y que por seguridad del manipulador deben ser realizados en instalaciones especializadas dependientes del Servicio de Farmacia. En especial, el incremento de la manipulación de preparados de medicamentos peligrosos no estériles puede implicar la necesidad de reformas y la adquisición de nuevos equipamientos dada la dificultad de compaginar este tipo de preparaciones en las mismas cabinas que los medicamentos peligrosos estériles, para lo que muchos centros contaban con unas mínimas instalaciones.

Es cierto que la respuesta de los profesionales de la farmacia hospitalaria ha estado a la altura de las circunstancias[16], pero no deberíamos confiarnos en que este es un asunto "resuelto". Por un lado debemos plantearnos el número de nuevas moléculas que salen al mercado y como se debería actualizar el documento del INSHT. (Podemos decir que a la fecha de escribir este editorial está muy avanzado este sistema, y que falta poco para que sea una realidad). Por otro lado no debemos olvidar que la lista del INSHT no es exclusiva. Compañeros del Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH ya indicaron que estamos expuestos a determinados productos sanitarios cuyos componentes están incluidos en los listados del INSHT o del NIOSH y que, también deberían ser objeto de preocupación de los farmacéuticos de hospital[17].

Por supuesto no debemos olvidar otros riesgos presentes en los laboratorios de los Servicios de Farmacia, especialmente los relacionados con la manipulación de principios activos, excipientes y reactivos puros, así como todas las medidas de seguridad relacionadas, desde la formación del personal, al almacenamiento de las sustancias o la señalética relacionada[18]. Y por último, no deberíamos olvidar el objetivo último de nuestro trabajo: el paciente y el entorno del paciente que también puede verse expuesto a estos medicamentos peligrosos al manipularlos en su domicilio.

Como se ve queda todavía mucho que hacer en este campo. Es una nueva carrera de fondo que se nos plantea a los farmacéuticos de hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cowen LC, Helfand WH. Historia de la Farmacia. Doyma Libros. Barcelona. 1994.
2. "Paul Ehrlich - Facts". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponible en http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich-facts.html (Última consulta enero 2018).
3. Satter H, Paul Erlich. Disponible en https://www.britannica.com/biography/Paul-Ehrlich (Última consulta enero 2018).
4. The Editors of Encyclopædia Britannica. Jesse William Lazear. Disponible en https://www.britannica.com/biography/Jesse-William-Lazear (Consulta en diciembre de 2017).
5. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2015/world-humanitarian-day/es/ (Última consulta Diciembre 2013).
6. http://www.who.int/features/2015/ebola-health-worker-souleymane/es/ (Última consulta diciembre 2017).
7. https://history.aip.org/history/exhibits/curie/war1.htm (Última consulta diciembre 2017).
8. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1903/marie-curie-bio.html (Última consulta diciembre 2017).
9. Dangerous or Hazardous? What's the difference? http://www.ohsrep.org.au/hazards/chemicals/dangerous-or-hazardous-whats-the-difference (consultado diciembre 2017).
10. IARC History. https://www.iarc.fr/en/about/iarc-history. php (Última consulta diciembre 2017).
11. Falck K, Grohn P, Sorsa M, et al. Mutagenecity in urine of nurses handling cytostatic agents. Lancet. 1979;1:1250-1.
12. Cajaraville G, Berta C. (Coordinadores) Manejo de Medicamentos Citostáticos (2ª ED). AEFH. Madrid 1987. Disponible en https://www.sefh.es/bibliotecavirtual manejocitostaticos/manejocitostaticos.pdf (Última consulta diciembre de 2017).
13. Directiva 2004/37/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinogénicos o mutágenos durante el trabajo. http://europa.eu/scadplus/leg/en/cha/c11137.htm (Última consulta diciembre de 2017).
14. European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs. 2011. "Occupational health and safety risks in the healthcare sector - Guide to prevention and good practice" http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/INSHT%20en%20Europa/destacados_Documentacion/Ficheros/GuiaUE%20SectorSanitario%202011. en.pdf (Última consulta diciembre de 2017).
15. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. Barcelona, septiembre 2016. [Fecha última actualización: 09/2016; Consultado: diciembre 2017]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf.
16. Medicamentos Peligrosos. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH. 2016. (Consultado: diciembre 2017). Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/monograf_bayer_6/Monografias_Farmacia_Hospitalaria_6.pdf.
17. Achau Muñoz R, Gaspar Carreno M, Ponce Sillas A, Marquez Peiro JF, Agun Gonzalez JJ, Santos Sanchez JC. Podemos hablar de la existencia de "productos sanitarios peligrosos"? Farm Hosp. 2017 Jul 1;41(4):571-572. doi: 10.7399/fh.2017.41.4.10794.
18. Alonso Herreros JM. Riesgos laborales en los laboratorios de un servicio de farmacia hospitalaria. En "Manipulación de Medicamentos Peligrosos". Curso Precongreso. 64 Congreso Nacional de la SEFH. Gijón 4-7 octubre 2016. Disponible en https://61congreso. sefh.es/ponencias/03_JM-Alonso_riesgos-laborales.pdf (Última consulta diciembre de 2017).

Originales

Pasado y futuro en el manejo de medicamentos peligrosos

Rev. OFIL 2018, 28;1:11-14

Fecha de recepción: 06/01/2018 - Fecha de aceptación: 07/01/2018

Poveda Andrés JL[1], Valero García S[2], López Briz E[1], Vila Clérigues N[1]
1 Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia (España)
2 Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia (España)

RESUMEN
La exposición laboral a medicamentos peligrosos en los centros de salud es una realidad que se ha demostrado en numerosos estudios.
El conocimiento sobre las mejores prácticas para manejarlos a fin de reducir la exposición de los profesionales de la salud ha ido aumentando con el tiempo.
Sin embargo, existen numerosos desafíos que deben abordarse para garantizar la máxima protección del personal sanitario y el manejo correcto de este tipo de sustancias: la estandarización de las prácticas de manipulación, el establecimiento de límites de exposición adecuados, la universalidad del entrenamiento y la unificación de los criterios de peligrosidad son algunos de ellos.
El trabajo a desarrollar debe ser multidisciplinario y coordinado para aumentar la solidez de los resultados obtenidos y la fiabilidad de los mismos.

Palabras clave: **Medicamentos peligrosos, reto, seguridad ocupacional.**

Past and future of hazardous drugs handling

SUMMARY
Occupational exposure to hazardous drusgs in health centers is a reality found in numerous studies.
Knowledge about the best practices of handling them in order to reduce the exposure of health professionals has been increasing over time.
However, there are numerous challenges to be addressed to ensure the maximum protection of health personnel and the correct handling of this type of substances: the standardization of handling practices, the establishment of adequate exposure limits, the universality of training and the unification of the dangerousness criteria are some of them.
The work to be developed must be multidisciplinary and coordinated to increase the robustness of the results obtained and the reliability of them.

Key Words: **Hazardous drugs, challenge, occupational security.**

Correspondencia:
José Luis Poveda Andrés
Avda. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
Correo electrónico: poveda_josand@gva.es

El término "Medicamento Peligroso" (MP) es una traducción aproximada del original en inglés "Hazardous Drug". Esta definición fue utilizada por primera vez en los años 90 por la American Society of Hospital Pharmacists (ASHP)[1]. Este nuevo término englobaba tanto los fármacos citotóxicos, para los que ya existía concienciación de su peligrosidad por parte de los profesionales sanitarios, como aquellos fármacos que, no utilizándose en terapia anticancerosa, podían provocar efectos similares sobre los profesionales expuestos. Por primera vez, los profesionales sanitarios adquirían conciencia de la peligrosidad que la manipulación de determinados principios activos no citotóxicos suponía para ellos.

El National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en 2004 adoptó esta terminología, considerando MP a cualquier fármaco que hubiera demostrado efecto carcinogénico, teratogénico, genotóxico, toxicidad reproductiva o para el desarrollo o toxicidad en órganos a dosis bajas en estudios en animales o en humanos[2]. En el Apéndice A de esta publicación, NIOSH publicó una lista de fármacos que identificó como MP. La lista se recopiló a partir de la información proporcionada por cuatro instituciones que habían creado listas de fármacos tóxicos para sus respectivas instalaciones y por la información de la Organización de Investigadores y Productores Farmacéuticos de América (PhRMA) con datos de las monografías de American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS DI). La última actualización de esta lista data de 2016.

A nivel europeo, la única lista de estas características es la publicada por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) español[3] a finales de 2016. Se trata de una traducción y adaptación de la lista del NIOSH 2016 en la que se incluyen recomendaciones para la manipulación segura de cada MP en el proceso de elaboración o de administración del mismo.

Identificar el riesgo supone el primer paso para mejorar la seguridad laboral de todos los colectivos que pudieran verse expuestos a este tipo de sustancias en los centros sanitarios. Sería necesario definir mejor en qué evidencias se sustenta la peligrosidad de determinados fármacos, que en ocasiones se basa únicamente por su aplicación terapéutica como antineoplásico y no por pruebas sólidas acerca de su peligrosidad, con el fin de unificar criterios a la hora de confeccionar dichas listas.

El futuro pasa por disponer en la ficha técnica de cada especialidad farmacéutica la información relativa a su potencial peligrosidad, y que dicha norma sea de aplicación internacional. De esta forma se evitarían las búsquedas exhaustivas que suponen la elaboración de esas listas y los sesgos derivados de las diferencias entre especialidades comercializadas en cada ámbito territorial. Lo más importante sería unificar los criterios de peligrosidad a la hora de confeccionar una lista de modo que independientemente de quien la haga se obtengan resultados lo más similares posibles.

Existen numerosas organizaciones gubernamentales, no gubernamentales y sociedades científicas y de expertos que han publicado recomendaciones para la manipulación segura de este tipo de fármacos en el entorno hospitalario (Tabla 1).

Como puede verse, son muchas las recomendaciones publicadas, por lo que parece clara la necesidad de establecer qué recomendaciones deben ser consideradas estándar de práctica en los centros sanitarios para el manejo seguro de MP. Las principales sociedades científicas implicadas en la gestión de MP deberían establecer y consensuar qué medidas deberían cumplirse para poder considerar a un centro sanitario como centro seguro para el paciente y seguro para los profesionales sanitarios.

Las diferencias en las dotaciones tecnológicas de los centros sanitarios, así como en las prácticas asistenciales asociadas a la manipulación de MP requieren de una labor de estandarización que debe traspasar el ámbito local o nacional. La seguridad de los profesionales sanitarios debe convertirse en un estándar de práctica, donde el ámbito territorial no sea una diferencia. La verificación de que dichas prácticas son efectivas para la protección de los profesionales expuestos ha sido abordada en algunos estudios[4-5], pero sería necesario en un futuro el desarrollo de estudios multicéntricos que doten de robustez a los mismos y amplíen el ámbito de aplicación.

La cooperación internacional en este sentido parece imprescindible y el trabajo a desarrollar es multidisciplinar, ya que son muchos los colectivos que pueden aportar su visión del circuito farmacoterapéutico de MP, enriqueciéndolo y completándolo. La seguridad afecta a todos y, por lo tanto, es función de todos colaborar para establecer la mejor práctica asistencial posible en aras de conseguir el mayor nivel de seguridad, tanto para el paciente como para los profesionales que lo atienden.

La existencia de contaminación por MP en los centros sanitarios ha sido confirmada por numerosos estudios[6-11]. Los MP están presentes tanto en los servicios de farmacia, donde se elaboran y acondicionan para su administración este tipo de fármacos, como en las unidades de hospitalización y hospitales de día, donde se administran los mismos.

El establecimiento de límites de exposición tolerables ha sido llevado a cabo de manera aislada y empírica en algunos países[12]. Parece necesario que, en un futuro, se establezcan unos límites de exposición de aplicación universal, que permitan valorar si las prácticas recomendadas son las adecuadas para reducir la exposición laboral a este tipo de sustancias. La dificultad que entraña establecer una relación de causalidad clara entre la exposición a MP y el posterior desarrollo de toxicidad dificulta determinar este tipo de límites. Qué factores favorecen la aparición de esa toxicidad y qué factores individuales predisponen a sufrirla son preguntas que en el ámbito de la prevención de riesgos laborales se deberá abordar de manera inminente. Asimismo, la búsqueda de biomarcadores que confirmen la exposición laboral a este tipo de compuestos y que puedan representar un factor pronóstico parece una incógnita a responder en un futuro no muy lejano.

El diseño de protocolos de trabajo y de medición adecuados resulta imprescindible para la gestión de este tipo de circuitos de elevada complejidad y con gran número de actores implicados.

La formación de los profesionales es un pilar básico que muchas veces queda relegada a la disponibilidad de tiempo para llevarla a cabo. Sin embargo, el conocimiento de los riesgos a los que nos vemos expuestos favorece el cumplimiento de los procedimientos y la aplicación de medidas de protección oportunas, aumentando en último término la seguridad del ámbito laboral. El desarrollo de plataformas de formación accesibles para todos los profesionales expuestos es un reto que deberá

abordarse para asegurar el correcto manejo de MP en el entorno sanitario.

El futuro de la manipulación segura de MP pasa por la estandarización de la información, la formación y los procesos asociados al circuito farmacoterapéutico de los mismos. La internacionalización de las prácticas y la colaboración multidisciplinar en el desarrollo de estándares de práctica son retos que permitirán asegurar el correcto manejo de MP independientemente del entorno en el que se lleven a cabo.

Tabla 1
Publicaciones sobre manipulación segura de medicamentos peligrosos en el entorno hospitalario

American Society of Hospital Pharmacists (ASHP)	ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990;47:1033-49
La conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano	Documento di linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario (Repertorio atti. N. 376) (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 236 del 7 ottobre 1999)
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)	NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165
International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)	ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;13 Suppl:1-81
	"Good manufacturing practices" for hospital pharmacies and community pharmacies. Chapter 7 – preparation of drugs containing hazardous substances for personnel and environment. Bonnes Pratiques de Préparation-AFSSAPS JO du 21/11/2007
German Committee on Hazardous Substances	TRGS 525 Guideline for handling hazardous drugs in healthcare facilities
European Society of Oncology Pharmacy (ESOP)	Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (QuapoS 4). Disponible en: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf. Acceso: diciembre 2017
Hedmer M, Wohlfart G	Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. J Environ Monit. 2012;14(7):1968-75
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo	Nota Técnica de Prevención 1.051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. 2015. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf. Acceso: diciembre 2017
Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS). Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III	Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos. Madrid, 2014. Disponible en: http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b. Acceso: Diciembre 2017
Pan American Health Organization. World Health Organization	Safe Handling Of Hazardous Chemotherapy Drugs In Limited-Resource Settings. Washington, D.C. PAHO. 2013. ISBN 978-92-75-11801-6
Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al.	Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. Curr Oncol. 2015;22(1):e27-37
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria	Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: Medicamentos Peligrosos (nº 6). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2016
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) español	Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Acceso: septiembre 2017. http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf
United States Pharmacopeia (USP)	USP 800. Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings. Mayo 2015.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990;47:1033-49.
2. Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165.
3. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Acceso diciembre 2017. http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf.
4. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. Ann Occup Hyg. 2013;57:251-60.
5. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. Ann Occup Hyg. 2013;57:240-50.
6. Sessink P, Trahan J, Coyne J. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. Hosp Pharm. 2013;48:204-12.
7. Roland C, Caron N, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. J Occup Environ Hyg. 2017;14:661-9.
8. Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. J Oncol Pharm Pract. 2017 Jan 1:1078155217704990.
9. Redic KA, Fang K, Christen C, Chaffee BW. Surface contamination of hazardous drug pharmacy storage bins and pharmacy distributor shipping containers. J Oncol Pharm Pract. 2016 Nov 17. pii: 1078155216679027.
10. Viegas S, Pádua M, Costa A, Carolino E and Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. Environ Monit Assess. 2014 Nov;186(11):7807-18.
11. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, et al. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. Farm Hosp. 2012;36:368-73.
12. Sottani C, Grignani E, Oddone E, Dezza B, Negri S, Villani S, et al. Monitoring Surface Contamination by Antineoplastic Drugs in Italian Hospitals: Performance-Based Hygienic Guidance Values (HGVs) Project. Ann Work Expo Health. 2017 Oct 1;61(8):994-1002.

Originales

Implementación de un circuito seguro para la gestión integral de fármacos peligrosos en un hospital de tercer nivel

Rev. OFIL 2018, 28;1:15-21

Fecha de recepción: 27/01/2017 - Fecha de aceptación: 28/01/2017

Valero García S[1], Vila Clérigues N[2], López Briz E[2], Borrás Almenar C[2], Escobar Cava P[2], Poveda Andrés JL[2]
1 Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia (España)
2 Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia (España)

RESUMEN
Introducción: La exposición laboral a determinados fármacos puede provocar efectos nocivos en el personal sanitario si no se toman las medidas de protección adecuadas. La manipulación de los considerados "fármacos peligrosos" (FP) está siendo revisada por parte de sociedades científicas y otras organizaciones, lo que obliga a los Servicios de Farmacia (SF) a establecer las medidas oportunas para la adecuación de sus procedimientos a la legislación que resulta de aplicación. Este artículo muestra las acciones desarrolladas por el SF del Hospital Universitario y Politécnico La Fe en este ámbito y el impacto asistencial que supuso la implantación de dichas acciones.
Métodos: Estudio descriptivo. Las medidas se clasifican en cuatro ámbitos de actuación: establecimiento de un listado de FP, mejora de la seguridad en la manipulación, normalización de procedimientos de trabajo y circuitos, y formación e información.
Resultados: Se estableció un listado de FP. Se dotó al SF de medidas de protección colectiva y a la totalidad de las unidades de hospitalización (UH) con medidas de protección individuales. Se desarrollaron procedimientos normalizados de trabajo de diferente alcance, estandarizándose circuitos y almacenamiento especiales, y se llevaron a cabo sesiones formativas e informativas en todo el hospital.
Discusión: La adecuación a las recomendaciones internacionales resulta imprescindible para la protección de los profesionales sanitarios implicados en el circuito farmacoterapéutico de FP. El SF es el agente ideal para liderar las actuaciones necesarias en colaboración con el resto de servicios implicados y con la dirección del centro.

Palabras clave: **Medicamentos peligrosos, gestión, seguridad laboral.**

Implementation of a safe circuit for the management of hazardous drugs in a third level hospital

SUMMARY
Introduction: Occupational exposure to certain drugs can cause harmful effects on health professionals if suitable protective measures are not taken. Handling of "hazardous drugs" (HD) is being reviewed by scientific societies and other organizations. Pharmacy Department (PD) should establish appropriate measures in order to adapt their procedures to suitable laws. This article presents relative PD actions in Polytechnic University Hospital La Fe and healthcare impact assumed.
Methods: Descriptive study. The actions were classified as follows: establishing a list of HD, improving handling, work procedures and healthcare circuit standardization, and training and information.
Results: HD list was established. PD was provided with collective protection measures and all inpatient units were provided with individual protection equipment. Two new work protocols were developed. Training and information sessions were conducted throughout the hospital.
Discussion: Compliance with national and international recommendations and legislation is essential for health professionals protection involved in pharmacotherapeutic HD circuit. PD is the natural leader for implementing the necessary actions in collaboration with other services involved and hospital leadership.

Key Words: **Hazardous drugs, management, occupational safety.**

Correspondencia:
Silvia Valero García
C/Albal, 16 - esc dcha - piso 4º - pta 13
46200 Paiporta (Valencia)
Correo electrónico: silvia.valero.garcia@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La definición de fármaco peligroso (FP) fue utilizado por primera vez en los años 90 por la American Society of Hospital Pharmacists (ASHP)[1] y posteriormente adoptada por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en 2004[2].

A su vez, el NIOSH estableció el primer listado de FP, que incluía mayoritariamente fármacos antineoplásicos, pero también antivíricos o medicamentos hormonales entre otros[2]. Dicha lista ha sufrido diversos procesos de revisión a lo largo del tiempo, siendo la última revisión disponible la realizada en 2016[3]. En ella, se establece una clasificación de FP en tres grupos: fármacos antineoplásicos (grupo 1), fármacos no antineoplásicos que cumplen uno o más de los criterios establecidos por el NIOSH (grupo 2) y fármacos que pueden provocar alteraciones reproductivas en hombres y mujeres que están intentando concebir de manera activa, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia activa (grupo 3).

La bibliografía muestra que la exposición laboral a algunos FP puede inducir la aparición de efectos adversos agudos[4-6] o crónicos[7-10], como erupciones, trastornos reproductivos[7-14] o posibles alteraciones cromosómicas[13]. Establecer la relación causal directa entre la exposición a FP y el desarrollo de neoplasias resulta muy difícil debido al carácter multifactorial de ese tipo de procesos patológicos, a lo que hay que añadir la inexistencia de biomarcadores adecuados de tipo diagnóstico o pronóstico.

La presencia de contaminación por citostáticos en el entorno laboral sanitario ha sido demostrada en múltiples estudios[15-24]. Esto demuestra que la exposición laboral a FP es una realidad, y la probabilidad de contacto del personal sanitario con los mismos, si no se toman precauciones, alta.

Esta exposición puede darse cuando los FP producen aerosoles o generan polvo durante su manipulación y acondicionamiento, cuando se limpian líquidos derramados o cuando se tocan superficies contaminadas durante la preparación, administración o eliminación de los mismos[2].

La concienciación de los profesionales sanitarios acerca de la exposición a FP en el entorno laboral y los riesgos que dicha exposición suponen desde el punto de vista de la seguridad laboral, se ha centrado de manera casi exclusiva en la manipulación de fármacos antineoplásicos.

Son múltiples las recomendaciones que, a nivel nacional e internacional, han sido desarrolladas por la comunidad científica para aumentar la protección de los profesionales que se ven expuestos a FP en su entorno laboral[2,25-33].

El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo español (INSHT) ha publicado una Nota Técnica de Prevención 1.051 (NTP1051)[29], en la que se establece que una de las fuentes de la contaminación de superficies de trabajo proviene de la generación de aerosoles durante el proceso de acondicionamiento de antineoplásicos para su posterior administración. Para disminuir dicha contaminación recomienda la utilización de sistemas cerrados y robots en la fase de preparación. Incluye también los requisitos que debe cumplir cualquier dispositivo para considerarse cerrado.

A su vez, el INSHT ha publicado un listado de FP disponibles en el mercado español. Este listado se acompaña de una serie de medidas de protección que el profesional sanitario debe seguir en función del tipo de manipulación que lleve a cabo.

En el Hospital Universitario y Politécnico La Fe (HUP La Fe), los fármacos citostáticos (grupo 1) se preparan de manera centralizada en el Servicio de Farmacia desde hace más de 20 años. Sin embargo, otros FP del grupo 2 y 3 se preparaban y administraban en las Unidades de Hospitalización (UH) sin medidas específicas de protección. El grado de concienciación acerca del riesgo de exposición a otros FP en determinadas unidades de hospitalización (UH) obligó al Servicio de Farmacia a liderar las acciones a desarrollar para establecer un circuito seguro en el uso de FP en todo el hospital.

El objetivo de este artículo es presentar las acciones desarrolladas para la mejora de la gestión integral de FP en el HUP La Fe.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo en el que se explican las acciones llevadas a cabo por el SF del HUP La Fe para la mejora en la gestión integral de FP. El ámbito de aplicación de las acciones propuestas fue la totalidad de las UH del HUP La Fe, si bien existieron acciones específicas desarrolladas de manera exclusiva en el propio SF.

Las acciones desarrolladas pueden clasificarse en función de la índole de aplicación y de los objetivos que persiguen en:

a) Establecimiento de un listado de FP propio del centro.

b) Mejora de la seguridad en la manipulación de FP.

- En las medidas de protección colectiva: este tipo de medidas son de tipo estructural y de dotación de nuevas instalaciones e infraestructuras.
- En las medidas de protección individual.

c) Normalización de los procedimientos de trabajo y los circuitos de gestión de FP.

d) Formación e información.

RESULTADOS

Las acciones que se desarrollaron en este periodo se recogen a continuación.

Establecimiento de un listado de FP propio del centro

Se consensuó un listado de FP para administración por vía parenteral o vía oral que requerían adecuación para la administración o reconstitución (Tablas 1 y 2) y que se elaborarían de manera centralizada en el SF. Este listado se elaboró de acuerdo con la lista del NIOSH actualizada en 2016[3] y el listado de FP publicado por el INSHT ese mismo año[31].

Se eliminaron las especialidades que se administraban por vía oral y que no requirieran reconstitución, y aquellas para administración tópica o nasal. Se actualizó y colgó en la intranet del hospital una "Guía segura para la administración de medicamentos por sondas digestivas" en la que se describían los procedimientos para la administración por sonda de cada uno de los fármacos orales de la Guía Farmacoterapéutica del centro, señalando los FP y haciendo notar que en caso de necesitar manipular alguno de ellos se contactara con el SF.

Se excluyó de la elaboración centralizada en el SF la oxitocina (grupo 3), que debido a su elevado consumo y al uso exclusivo en los paritorios, podía manipularse en la UH siempre que se establecieran medidas organizativas para excluir de su manipulación a profesionales susceptibles.

Asimismo, se excluyeron aquellos FP con presentaciones listas para la administración (jeringa precargada, bolsa de infusión o forma oral que no requiriera manipulación previa, implante subcutáneo, etc.).

Tabla 1
Fármacos peligrosos grupo 2 que se dispensan preparados para su administración por parte del SF

Principio activo	Marca y presentación
Apomorfina	APOMORFINA ARCHIMEDES 10 mg/mL AMP
Micofenolato mofetilo	CELLCEPT VIAL 500 mg
Micofenolato mofetilo	CELLCEPT 1 g/5 mL POLVO SUSPENSION ORAL
Ganciclovir	CYMEVENE VIAL 500 mg
Fenitoína	FENITOINA 250 mg/5 mL AMP
Azatioprina	IMUREL VIAL 50 mg
Tacrolimus	PROGRAF AMP 5 mg/mL
Ciclosporina	SANDIMMUN AMP 250 mg/5 mL
Valganciclovir	VALCYTE 50 mg/mL POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL
Cidofovir	VISTIDE VIAL 375 mg

Tabla 2
Fármacos peligrosos grupo 3 que se dispensan preparados para su administración por parte del SF

Principio activo	Marca y presentación
Zoledronato	ACIDO ZOLEDRONICO 4 mg/5 mL VIAL
Valproato	DEPAKINE VIAL
Plerixafor	MOZOBIL VIAL
Dinoprostona	PROSTAGLANDINA E-2 AMP 5 mg/0,5 mL
Clonazepam	RIVOTRIL AMP
Voriconazol	VFEND VIAL
Ribavirina	VIRAZOLE VIAL INH 6 g
Ribavirina	VIRAZOLE VIAL INY 1,2 g/12 mL

En función de a qué grupo pertenecía el principio activo, se establecían una serie de acciones relacionadas con su manipulación.

En los casos específicos de la fenitoína y el clonazepam para administración parenteral, que debido a su escasa estabilidad en vehículos de administración intravenosa resultaban inadecuados para su elaboración y manipulación centralizada, se solventó mediante la dispensación de ambos en jeringas precargadas. Estas jeringas están listas para diluir en fluidos intravenosos in situ mediante el uso de sistemas cerrados de transferencia de fármacos o para su administración intravenosa directa. La ausencia de datos de estabilidad obligó al SF a desarrollar un estudio basado en matriz de riesgos para asignar fecha de caducidad a dichos preparados.

Para especialidades orales líquidas de FP que requirieran reconstitución previa a la administración y cuya estabilidad fuera larga (ejem: valganciclovir o micofenolato de mofetilo), dicha acción se llevaría a cabo en el SF, dispensándose la solución o suspensión lista para la administración a partir de un stock previamente elaborado.

Se consensuó con todas las partes que el listado de medicamentos considerados peligrosos en el centro se revisaría de manera periódica de acuerdo con las sucesivas actualizaciones de evidencia científica disponible. Este listado sería de aplicación en todo el HUP La Fe.

Mejora de seguridad en la manipulación de FP

a) Mejora de las medidas de protección colectiva en el SF:

Las instalaciones del área de elaboración del SF disponen de una superficie total de 406 m^2, estando asignados 140 m^2 a la manipulación de FP de manera exclusiva. Se distribuyen en una presala (grado C) y cuatro salas (grado B) dotadas cada una de ellas con 2 cabinas de seguridad biológica clase II. De las 8 cabinas de seguridad biológica, 4 se utilizan para el acondicionamiento de citostáticos, 2 se habilitaron para el acondicionamiento de FP no citostáticos, otra para la elaboración de fórmulas magistrales (FM) no estériles de FP y otra para la manipulación de hemoderivados (colirios de suero autólogo).

Las condiciones ambientales de cada sala cumplen con las normas GMP (Good Manufacturing Practices). Las salas están dotadas de filtros de alta eficacia (HEPA), que aseguran los niveles adecuados de partículas en aire y evitan la contaminación del medio ambiente, y de un sistema de esclusas que permite establecer presiones parciales negativas respecto a las áreas colindantes (10-15 Pa).

Asimismo se monitoriza de manera continua e independiente la temperatura, la humedad, la presión relativa de aire respecto al resto de salas y el número de partículas, alertando al personal elaborador de cualquier desvío

respecto a las condiciones ideales de trabajo, y verificándose de manera periódica el grado de contaminación microbiológica.

Además, las instalaciones disponen de las medidas de seguridad en lo que a evacuación de aire contaminado o derrames, salidas de emergencia y actuación ante incendios se refiere.

El acceso del personal está controlado mediante tarjeta identificativa. En estas salas, la elaboración se desarrolla según técnica aséptica y el personal elaborador está dotado del equipo de protección individual (EPI) adecuado.

A los EPI disponibles se añadió la adquisición de sistemas cerrados de transferencia para la manipulación de FP. Para confirmar la eficacia de los mismos, se desarrolló un estudio de utilización, en el que se cuantificaron los niveles de contaminación por FP en las superficies de trabajo del área antes y después de su implementación. Las cuantificaciones fueron llevadas a cabo por un laboratorio independiente, y demostraron una reducción significativa de los niveles de contaminación (resultados pendientes de publicación).

Desde el punto de vista del almacenamiento, los FP se almacenan en ubicación separada del resto de fármacos y productos. A su vez, existe una nevera de uso exclusivo para el almacenamiento de FP. El flujo de FP y de preparaciones de FP se lleva a cabo a través de sistemas de esclusas de uso exclusivo, de la misma forma que la distribución a las UH se hace mediante un carro específico y nunca utilizando el sistema de tubo neumático.

La disponibilidad de estas instalaciones y sistemas de distribución, posibilitan la existencia de un "circuito cerrado" de gestión de FP paralelo al del resto de medicación, pero que asegura la seguridad de los profesionales que entran en contacto con estas sustancias.

b) Mejora de las medidas de protección colectiva en las UH:

Se dotó a todas las UH con sistemas de árbol para la administración. Estos sistemas disponen de punzón para conectar una solución de mantenimiento y lavado y varias conexiones valvulares en "Y" donde se insertan las preparaciones. Las preparaciones elaboradas en el SF se dispensan con una línea "purgada" con vehículo disolvente. De esta manera, la conexión al sistema de administración es segura y la posterior eliminación en bloque sin desconexión tras la administración, evita el riesgo de exposición del personal administrador.

Se dotó de dispositivos cerrados de transferencia de fármacos para la manipulación de FP con presentación en viales a todas las UH. Este tipo de manipulación sólo sería precisa en caso de necesidad de administración de una dosis urgente o si, por cuestiones de estabilidad, no se pudiera llevar a cabo la preparación de manera centralizada en el SF.

Se dotó de contenedores específicos para FP y sus residuos en todas las UH, informándose de la necesidad de gestión especial de este tipo de sustancias.

c) Mejora de las medidas de protección individual en todas las UH:

EPI completos: se revisó el contenido y la disponibilidad de los EPI en las UH. Uso de bata larga o traje desechable de polipropileno o cubierto con polietileno, cerrado en el cuello, de manga larga con puños elásticos, impermeables en la parte frontal y mangas y estériles, calzas de uso exclusivo, mascarillas tipo FPP2 o FPP3, gafas de seguridad si hay riesgo de salpicaduras, doble guante estéril, sin talco, de látex, nitrilo o neopreno, si no se dispone de guantes específicos para la manipulación de citostáticos, y gorro[28-30].

Kit de derrames: se revisó la dotación de los kits de derrames disponibles en las UH (talla plastificada, calzas de plástico, pinza Pean Kocher, empapador 40x60, gorro, gafas policarbonato, 2 pares de guantes nitrilo, bata impermeable, mascarilla FFP3, 2 bolsas plástico 25x3, recogedor y cepillo, arena absorbente 400 gr) referencia GEDEFO.

Acciones para la normalización de los procedimientos de trabajo y los circuitos de gestión de FP

Se crearon, consensuaron y aplicaron los siguientes Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT).

a) De aplicación en el SF:

PNT de limpieza de Salas Blancas: este procedimiento incluye las acciones de limpieza específicas y un protocolo semanal de descontaminación del área de elaboración de FP basado en la guía "Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (QuapoS 4)"[27].

PNT de vestuario de Salas Blancas: este documento recoge la vestimenta específica para la manipulación de FP y el EPI a utilizar en función de las acciones a desarrollar.

PNT de elaboración de FM no estériles de FP: recoge los procedimientos generales para la manipulación de FP en la elaboración de FM, desde la localización de la elaboración, los EPI a utilizar, el utillaje necesario o la metodología de limpieza. Este protocolo incluye el fraccionamiento de FP para ajuste de dosis, que se lleva a cabo en CSB en el interior de las Salas Blancas y por personal dotado con el EPI adecuado.

PNT de elaboración y dispensación de antineoplásicos y fármacos relacionados: incluye todas las actividades relacionadas con el manejo de FP en el SF, desde la preparación de materiales de partida, la elaboración del preparado, la revisión del producto final y su dispensación, así como las validaciones pertinentes en cada paso del proceso y los responsables de cada una de las etapas.

PNT de gestión del circuito hospitalario de FP no oncológicos: este documento recoge las características especiales de gestión de cada una de las etapas del circuito farmacoterapéutico donde se manipulan FP no antineoplásicos. En él se incluyeron los cambios organizativos del SF necesarios para la centralización de la elaboración individualizada por paciente de este grupo de fármacos:

• Prescripción electrónica en los programas utilizados en el HUP La Fe: Prisma® para FP no antineoplásicos y Farmis-Oncofarm® para antineoplásicos y terapias relacionadas.

• Validación del tratamiento prescrito por el farmacéutico asignado al área clínica correspondiente o por el farmacéutico de guardia en función del horario.

• Impresión de hojas de elaboración y dispensación con las instrucciones necesarias para el personal elaborador o distribuidor.

• Horario de preparación y dispensación en el SF: cuatro turnos estandarizados (8:30, 13:00, 17:00 y 20:00) que permiten cubrir todos los rangos horarios habituales de administración establecidos.

• Especificaciones técnicas para la manipulación de FP concretos: ribavirina inhalada, clonazepam y fenitoína en jeringa precargada (elaboración por lotes), micofenolato de mofetilo y valganciclovir suspensión o solución oral (elaboración por lotes).

• Excepciones a la elaboración centralizada en el SF:

- BCG. Por problemas de estabilidad, se elaboraría en la UH de Urología, en una ubicación controlada, con

el EPI necesario y el uso de sistemas cerrados de transferencia de fármacos.

- Oxitocina. Por su uso localizado en paritorios, se establecieron medidas de tipo organizativo para evitar la exposición de profesionales embarazadas, en proceso de concepción activa o en lactancia activa.

- Primeras dosis urgentes de determinados FP (ácido valproico).

• Metodología para la validación técnica de las preparaciones.

• Consideraciones para la preparación de primeras dosis urgentes de determinados FP en las UH.

• Imputación de costos a las respectivas UH.

Creación de un circuito alternativo e independiente para reenvasado de FP: los FP que requieran de un proceso de reenvasado para su dispensación en dosis unitarias serán acondicionados en una reenvasadora manual de uso exclusivo y por personal dotado de las EPI necesarias.

Creación de una zona específica de almacenaje de FP en las diferentes secciones del SF: los FP se almacenan de manera separada al resto de medicación en las diferentes secciones del SF: almacén general, Salas Blancas, unidosis.

b) De aplicación en el resto de las UH del HUP La Fe:

PNT de manipulación de FP: describe el procedimiento sistemático de manipulación de FP, con objeto de garantizar tanto la calidad del producto, como la seguridad del paciente y la del manipulador y minimizar la contaminación ambiental. Este PNT es de aplicación en todas aquellas circunstancias en las que sea necesario preparar dosis de FP fuera de las instalaciones del SF:

• Se adaptó la terminología al nuevo conocimiento disponible.

• Se actualizó el alcance del PNT, ya que sólo sería de aplicación en aquellas circunstancias en las que fuera necesario preparar dosis de medicamentos de FP fuera de las instalaciones del SF, como puede ocurrir con las primeras dosis de antiepilépticos, o cuando la forma farmacéutica ya está preparada para su administración al paciente, no requiriéndose manipulación adicional alguna.

• Se revisaron las recomendaciones de manipulación, incluyéndose indicaciones acerca de la administración de formas orales líquidas y restringiéndose las actividades de trituración de comprimidos y apertura de cápsulas al SF.

PNT de actuación ante derrames de FP y exposiciones agudas: describe los pasos a seguir en caso de producirse un derrame o exposición aguda de FP, así como el contenido del kit de derrames. Este kit y cómo manejarlo, debe estar disponible y ser conocida su ubicación en todas las UH donde se manipulan FP, en los lugares de almacenamiento y estar a disposición del personal distribuidor de este tipo de fármacos.

c) De aplicación a nivel de gestión central del HUP La Fe:

PNT de Circuito de las actuaciones relacionadas con la actualización de los medicamentos peligrosos en los sistemas de información: Este documento recoge los procedimientos de actualización de bases de datos de programas de prescripción e información en la intranet del HUP La Fe cuando se incluye un nuevo FP en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. El circuito incluye la difusión de la información al personal no sanitario que pueda entrar en contacto con los FP a lo largo de su vida útil en el hospital. En él se recogen los mensajes estándares que mostrarán los programas de prescripción electrónica al personal sanitario en función del grupo al que pertenezca el FP incluido y las manipulaciones que requiera.

Adaptación de recursos informativos a disposición de la totalidad del personal sanitario y no sanitario del HUP La Fe:

• Revisión de la Guía para administración segura de medicamentos por sondas digestivas: como ya se ha adelantado, en ella se recomienda contactar con el SF en caso de no existir una especialidad lista para la administración y de ser necesaria la adecuación para la administración por sonda nasogástrica del FP. En el caso de FP del grupo 3, se recomendaba evitar la manipulación del mismo por parte de personal susceptible.

• Para FM no estériles elaboradas a partir de FP: todas aquellas pertenecientes al grupo 1 y 2 se elaborarían de manera centralizada en el SF. Para aquellas elaboradas a partir de FP del grupo 3, se incluyó información específica en el etiquetado para evitar su manipulación por parte de personal susceptible. Asimismo, el etiquetado de las FM elaboradas a partir de principios activos de los grupos 1 y 2 se modificó para que incluyera la advertencia "fármaco peligroso, manejar con EPI adecuado". El SF dispone de un aplicativo informático de manufactura propia, Druida®, para la gestión integral de FM estériles y no estériles. Se llevó a cabo una adaptación del mismo para la inclusión de la información relativa a la manipulación de FP en todas las guías de elaboración y etiquetas que lo requirieran. Esta modificación permite al personal elaborador conocer qué materias primas y FM requieren del uso de EPI para su elaboración y de su manipulación en cabina de seguridad biológica.

Acciones formativas e informativas

En el SF se desarrollaron dos sesiones formativas para la totalidad del personal de enfermería y auxiliares, en las que se informó del nuevo circuito y de las medidas de protección y EPI necesarios para la manipulación de FP.

Se crearon documentos de acogida, de manera que cualquier trabajador que desarrolla su actividad en estas nuevas instalaciones requiere de una formación previa que asegura el cumplimiento de las normas de correcta elaboración (protocolos de vestimenta, de limpieza del área y acondicionamiento de la zona de trabajo, procedimientos de elaboración siguiendo técnica aséptica, actuación ante derrames, etc.). Dichos documentos son proporcionados al nuevo personal por la supervisión responsable del área, que registra la confirmación de lectura por parte del personal implicado.

A nivel de UH, de manera periódica y en colaboración con el Servicio de Prevención de Riesgos, se llevan a cabo sesiones formativas para todos los profesionales de enfermería y auxiliares de enfermería de las UH donde se manejan FP.

El temario desarrollado incluye la formación en riesgos y medidas preventivas en la manipulación de FP: valoración de la peligrosidad de FP, medidas de prevención para evitar la exposición laboral, situaciones especiales (especial sensibilidad, maternidad, lactancia), actuación en caso de exposición accidental, procedimiento de manipulación, vías de administración, etc.

Estas sesiones se complementan con dos talleres que se realizan simultáneamente bajo la supervisión y coordinación de las supervisoras de enfermería del SF: taller sobre FP para enfermeras y taller sobre FP para auxiliares de enfermería.

Asimismo, en dichas reuniones formativas se entrega al personal asistente un dosier con documentación: listado de FP de los grupos 2 y 3 que se elaboran de manera centralizada en el SF; EPI: elementos y códigos de solicitud al almacén general; ficha informativa sobre la manipulación de FP; PNT de manipulación de FP en las UH; PNT de actuación ante derrames de FP y exposiciones agudas junto con el póster de actuación ante dichos derrames del grupo GEDEFO de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Estos talleres han sido impartidos a más de 1.000 profesionales sanitarios, aumentando la concienciación y buenas prácticas relacionadas con el manejo de FP en el HUP La Fe.

Asimismo, se llevaron a cabo sesiones formativas para informar al personal no sanitario que pudiera entrar en contacto con FP a lo largo de su vida útil en el hospital, de las medidas de protección y de actuación ante derrames que deberían llevar a cabo.

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista de la seguridad de los profesionales, sanitarios o no, la manipulación de sustancias con efectos carcinógenos o mutágenos ha sido fruto de atención por parte de las autoridades gubernamentales nacionales[29,31], europeas[34] e internacionales[30]. El desarrollo de legislación específica, que por otra parte es de obligado cumplimiento, y recomendaciones técnicas[29-31] al respecto así lo demuestra.

La aplicación de las correctas medidas de protección a la hora de manipular FP en el entorno sanitario, ha quedado relegada en muchos casos por cuestiones económicas o de falta de concienciación. Sin embargo, de un tiempo a esta parte, numerosas sociedades científicas, organizaciones sindicales y de pacientes han centrado sus esfuerzos en hacer visible esta circunstancia[32].

La adecuación de las condiciones de trabajo resulta imprescindible para asegurar el máximo grado de seguridad laboral alcanzable en el entorno sanitario. En el HUP La Fe se abordó la tarea de maximizar la adecuación de las condiciones laborales a las recomendaciones existentes al respecto. Las decisiones tomadas fueron consensuadas por parte de los principales agentes implicados.

Desde este punto de vista, el SF del HUP La Fe ha intentado establecer una concordancia entre las recomendaciones y legislación y las medidas desarrolladas:

• La dotación con dispositivos cerrados de transferencia de fármacos a todas las UH cumple con lo establecido en las recomendaciones.

• La limitación de las cantidades de un agente carcinógeno o mutágeno en el lugar de trabajo se asegura mediante una correcta gestión de stocks, que eviten, en la medida de lo posible, la acumulación de FP en las zonas de almacenamiento.

• La limitación, al nivel más bajo posible, del número de trabajadores expuestos o que puedan estarlo se asegura mediante el control del acceso a las zonas de elaboración de FP que, en el caso del SF del HUP La Fe, se realiza mediante tarjeta identificativa.

• La aplicación de procedimientos y métodos de trabajo apropiados, se consigue mediante la creación y seguimiento de los PNT correspondientes referentes a la gestión y manipulación de FP en el SF y en las UH.

• La evacuación de los agentes carcinógenos o mutágenos en origen y la aspiración local o ventilación general adecuadas se realiza gracias a la dotación tecnológica del área de elaboración de FP (filtros HEPA, sistemas extractores, etc.). Estas instalaciones también permiten delimitar las zonas de riesgo, y están dotadas de señales adecuadas de aviso y de seguridad.

• La disponibilidad de instalaciones dotadas con cabinas de seguridad biológica clase II constituye la medida de protección colectiva recomendada por todas las guías nacionales e internacionales de manipulación de FP. A esto hay que añadir la dotación con EPI apropiados a todas las UH y al SF, lo que asegura la disponibilidad de las medidas individuales de protección mencionadas.

• Las medidas higiénicas, en particular la limpieza regular de suelos, paredes y demás superficies se encuentra protocolizada y consensuada con la empresa de limpieza del hospital.

• Las labores de información a los trabajadores se desarrollaron en colaboración con el servicio de Medicina Preventiva del HUP La Fe.

• En caso de que se produzcan vertidos, todas las UH y el SF están dotados de kits de derrames, que disponen de todo el material necesario para contener y limpiar el vertido de FP.

• Asimismo, se dispone de medios para la seguridad en la recogida, almacenamiento y eliminación de residuos, constituidos por contenedores específicos para FP, que siguen un circuito de recogida y eliminación separado del resto de residuos sanitarios y no sanitarios generados en el HUP La Fe.

• Para el almacenamiento, manejo y transporte seguros, se dispone de recipientes herméticos y etiquetados de manera clara, inequívoca y visible.

En principio, con estas medidas se cubrirían todas las disposiciones dirigidas a evitar o reducir la exposición, salvo la referente a la utilización de métodos de medición adecuados para agentes carcinógenos o mutágenos, en particular para la detección precoz de exposiciones anormales debidas a imprevistos o accidentes. Actualmente, no se llevan a cabo mediciones periódicas de los niveles de contaminación por FP en las zonas de manipulación o administración de los mismos. Este aspecto debe valorarse y normalizarse, ya que el conocimiento de la situación permitiría instaurar las medidas necesarias para minimizar la contaminación.

La gestión de FP puede resultar abrumadora si se intenta abordar de manera integral sin la colaboración del servicio de Medicina Preventiva y sin el apoyo de la Dirección del centro. Sin embargo, el consenso con las partes implicadas y la voluntad de mejorar la seguridad global del centro, son fuerzas impulsoras que permiten alcanzar el objetivo final de mejora de las condiciones laborales de todo el personal potencialmente expuesto a FP.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990;47:1033-49.
2. Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165.

3. NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138).
4. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm. 1993;50(3):455-62.
5. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. J Occup Med. 1988;30(12):984-7.
6. Krstev S, Perunicić B, Vidaković A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. Med Lav. 2003;94(5):432-9.
7. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. N Engl J Med. 1985;313(19): 1173-8.
8. Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand J Work Environ Health. 1990;16(2):102-7.
9. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1999;41(8):632-8.
10. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1997;39(6):574-80.
11. Hemminki K, Ludlum DB. Covalent modification of DNA by antineoplastic agents. J Nat Cancer Inst. 1984;73(5):1021-8.
12. Zielhuis G, Peelen SJ, Florack EI, Roeleveld N. Hospital work and fecundability. Scand J Work Environ Health. 1999;25 Suppl 1:47-8.
13. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. J Occup Environ Med. 2010;52(10):1028-34.
14. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. J Occup Environ Med. 2014 Sep;56(9):901-10.
15. Sessink P, Trahan J, Coyne J. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. Hosp Pharm. 2013; 48(3):204-12.
16. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. Springerplus. 2013;2(1):273.
17. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. Am J Health Pharm. 2005;62(5):475-84.
18. Spivey S, Connor TH. Determining Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System. Hosp Pharm. 2003;38(2):135-9.
19. Nyman H A, Jorgenson JA, Slawson MH. Workplace Contamination with Antineoplastic Agents in a New Cancer Hospital Using a Closed-System Drug Transfer Device. Hosp Pharm. 2010;42(3):219-25.
20. Contractor S, Kumar A, Phillip M, Patel D, Karcich J, Kisza P. Use of PhaSeal Transfer System during Chemoembolization to Prevent Unintentional Leakage of Chemotherapeutic Agents during Preparation and Delivery. J Vasc Interv Radiol. 2015;26(1):137-9.
21. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2010; 16(1):19-25.
22. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2011;17(1):39-48.
23. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. Eur J Hosp Pharm. 2015;22:333-341.
24. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. Farm Hosp. 2012;36(5):368-73.
25. Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. Curr Oncol. 2015;22(1):e27-37.
26. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;13Suppl:1-81.
27. Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (QuapoS 4). Disponible en: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf. Acceso: Agosto 2015.
28. Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el ámbito Sanitario (AMMTAS).Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2014. Disponible en: http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b.
29. Instituto Nacional de Seguridad e higiene en el Trabajo. NTP 1.051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. 2015. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf. Acceso: Diciembre 2015.
30. USP 800. Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings. Mayo 2015. Disponible en: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/m7808_prepost.pdf. Acceso: Diciembre 2015.
31. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Acceso septiembre 2017: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf.
32. Documento de consenso: Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas. Enero 2015. Disponible en: http://panelfenin.es/uploads/noticias/pdf_noticia_315.pdf. Acceso: Diciembre 2015.
33. Gaspar Carreño M, Achau Muñoz R, Torrico Martín F, et al. Safe procedure development to manage hazardous drugs in the workplace. Farm Hosp. 2017 Mar 1;41(2):222-256.
34. DIRECTIVA 90/394/CEE, de 28 de junio, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo.

Descubra cómo más de 300 hospitales han incrementado su eficiencia a través de nuestros proyectos de automatización

Si está pensando en mejorar la eficiencia en la cadena de suministros, **Grifols ofrece soluciones de logística hospitalaria** que aportan información veraz y en tiempo real para la **toma de decisiones.**

La **calidad de nuestros productos**, nuestra **fiabilidad** y una **larga experiencia** en el sector hospitalario nos ayudan a **alcanzar mayores cotas** de **eficiencia** para nuestros clientes.

Para más información, contacta con nuestro equipo de expertos.

HR/HLP/0118/0004

GRIFOLS

Grifols International, S.A.
Email: hospital-logistics.latam@grifols.com
http://hospital-logistics.grifols.com

Originales

Dispersión de comprimidos de medicamentos peligrosos como forma segura de administración en unidades de hospitalización

Rev. OFIL 2018, 28;1:23-27

Fecha de recepción: 17/01/2018 - Fecha de aceptación: 28/01/2018

Alonso Pérez L, Gomis Muñoz P, Ferrari Piquero JM
Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Farmacia. Madrid (España)

Este trabajo se presentó parcialmente en formato póster con el título de "Disgregación de comprimidos de medicamentos peligrosos" en el Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria que se celebró en Madrid en 2017

RESUMEN

Introducción: Recientemente el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo ha elaborado un documento técnico sobre medidas de prevención para la preparación y administración de medicamentos peligrosos. Entre los medicamentos que hay que preparar en cabina de seguridad biológica están los comprimidos que deban machacarse para administrarse en forma líquida. Una alternativa a su preparación centralizada sería la disgregación del comprimido en una jeringa.

Objetivo: Conocer si el tiempo de disgregación de los comprimidos de los medicamentos peligrosos incluidos en la Guía de nuestro hospital es menor de 5 minutos, y por tanto podría utilizarse este método para su administración segura.

Material y métodos: Cada comprimido se introdujo en una jeringa con 10 ml de agua. Se agitó varias veces y se dejó en reposo 5 minutos. Posteriormente se volvió a agitar y se valoró si se había disgregado.

Resultados: Aproximadamente un 50% de los comprimidos se disgregaron en 5 minutos. En algunos de ellos quedaba una parte importante del polvo en la jeringa después de vaciarla, por lo que fue necesario volverla a cargar de agua y agitar para no perder parte del medicamento.

Conclusión: Un alto porcentaje de los comprimidos de medicamentos peligrosos que necesitan ser administrados en forma líquida pueden disgregarse en una jeringa y ser manipulados con las debidas precauciones, lo que podría ser una alternativa a la preparación centralizada en un Servicio de Farmacia.

Palabras clave: **Medicamentos, peligrosos, disgregación, jeringa.**

Disgregation fo hazardous drugs compresses

SUMMARY

Introduction: Recently, the National Institute for Safety and Hygiene at Work has prepared a technical document on preventive measures for the preparation and administration of hazardous drugs. Among the medicines that must be prepared in the biological safety cabinet are the tablets that must be crushed to be administered in liquid form. One way to avoid its centralized preparation would be the disintegration of the tablet in a syringe.

Objective: To know if the disintegration time of the tablets of hazardous drugs included in the Guide of our hospital is less than 5 minutes.

Material and methods: Each tablet was placed in a syringe with 10 mL of water. It was stirred several times and left to stand for 5 minutes. Later it was again shaken and evaluated if it had disintegrated.

Results: Approximately 50% of the tablets disintegrated in 5 minutes. In some of them there was an important part of the powder in the syringe after emptying it, so it was necessary to reload it with water and shake it so as not to lose part of the medication.

Conclusion: A high percentage of the tablets of hazardous drugs that need to be administered in liquid form can be disintegrated in a syringe and being handled, with the necessary precautions, could be an alternative to the preparation centralized in a Pharmacy.

Key Words: **Drugs, hazardous, disintegration, syringe.**

Correspondencia:
Lucía Alonso Pérez
Hospital Universitario 12 de Octubre
(Servicio de Farmacia)
Avda. Córdoba, s/n
28041 Madrid
Correo electrónico: lalonsoperez@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La definición de medicamento peligroso (MP) fue introducido por la ASHP en 1990[1] y adoptado por la OSHA[2] para aquellos medicamentos que presentan en humanos al menos una o más de una de las siguientes características de peligrosidad: carcinogenicidad, teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo, toxicidad reproductiva, toxicidad en órganos a dosis bajas, genotoxicidad, estructura o perfil de toxicidad similares a otros medicamentos peligrosos.

En el año 2004 The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) publicó una lista de medicamentos peligrosos[3], que se actualizó en 2010[4], 2012[5] y 2016[6].

NIOSH en la publicación del 2014 agrupó los medicamentos peligrosos en tres grupos:

• Grupo 1: Medicamentos antineoplásicos.

• Grupo 2: Medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de peligrosidad de los aceptados por OSHA o ASHP.

• Grupo 3: Medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que puedan afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en período de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

En septiembre de 2016, sale a la luz el documento técnico "Medicamentos peligrosos, Medidas de prevención para su administración" publicado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) en el que se establece una relación de medicamentos clasificados como "peligrosos" de uso en España y recomendaciones para la protección de los profesionales durante su manejo.

Este documento se basa en la lista de medicamentos peligrosos publicados por NIOSH en 2014. Adicionalmente el INSHT revisó la disponibilidad de estos medicamentos en España y la presencia de otros medicamentos peligrosos que no estuvieran en las listas de Revisión del grupo ATC L (Antineoplásicos) disponibles en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios o inclusión de algunos medicamentos por similitud en la estructura y toxicidad con medicamentos de la lista NIOSH. El cumplimiento de las recomendaciones incluidas en dicho documento supone nuevas responsabilidades de trabajo para el Servicio de Farmacia requiriendo aumentar el número de recursos humanos con competencia y capacitación en el manejo de medicamentos peligrosos y por otra parte, de los recursos materiales, tanto de las instalaciones (cabinas de seguridad biológica y salas blancas) como de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos. No obstante, para prevenir los posibles efectos perjudiciales de una manipulación inadecuada de MP, se considera clave aplicar las medidas organizativas de prevención primaria colectiva que deben incluir: La aplicación sistemática de trabajo, la validación y el establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo que contemplen todas las fases de la manipulación de los medicamentos peligrosos y las medidas de actuación frente a cualquier situación[7]. Mientras se produce esa adaptación de recursos y organización, es preciso plantearse medidas alternativas de manejo de MP que garanticen la seguridad del personal manipulador.

Entre los MP que según el documento citado hay que preparar en cabina de seguridad biológica se encuentran medicamentos cuya forma farmacéutica es de comprimido que deba triturarse para administrarse diluido. Una alternativa a su preparación centralizada sería la dispersión del comprimido en una jeringa.

El objetivo de este estudio es conocer si el tiempo de disgregación de los comprimidos de los medicamentos peligrosos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital es menor de 5 minutos, con lo que este método podría ser una alternativa a su preparación centralizada en el Servicio de Farmacia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó el documento técnico sobre medidas de prevención para la preparación y administración de medicamentos peligrosos del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, se seleccionaron los principios activos orales sólidos y se eligieron aquellos cuya forma farmacéutica se comercializa como comprimido y que se encuentran incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital en el momento de realizar el estudio (Tabla 1).

Una vez seleccionados los medicamentos peligrosos cuya forma farmacéutica es comprimido, se procedió a realizar la dispersión con los siguientes pasos:

• Quitar el émbolo de una jeringa de 20 mL.

• Introducir el comprimido sin triturar en la jeringa y colocar de nuevo el émbolo.

• Aspirar unos 10 mL de agua templada.

• Tapar la jeringa y agitar periódicamente.

• Comprobar si se disuelve en menos de 5 minutos.

La manipulación de medicamentos peligrosos se realizó protegiéndose con batas, mascarillas y guantes.

La solución generada se depositó en el contenedor de residuos de citotóxicos.

RESULTADOS

Más del 50% de los comprimidos se disgregaron en menos de 5 minutos (Tabla 2). En algunos de ellos (entecavir paroxetina, fenitoina, carbamacepina y sorafenib) quedaba una parte importante del polvo en la jeringa después de vaciarla, por lo que fue necesario volverla a cargar de agua y agitar para no perder parte del medicamento. En estos casos se podría utilizar la dispersión en jeringa siempre y cuando quisiéramos administrar toda la dosis al paciente. De los fármacos en los que hemos realizado el estudio hay en varios que existen también en la presentación líquida como son abacavir, clonacepam, paroxetina y efavirenz. De los MP en forma de comprimidos que aparecen en el documento técnico en el 28% de ellos se podría utilizar este procedimiento.

DISCUSIÓN

La definición de medicamento peligroso engloba una gran variedad de fármacos, desde antineoplásicos cuyos riesgos para toda persona implicada están claramente definidos hasta medicamentos que podrían afectar sólo a personas en edad fértil en menor grado. No existe un único enfoque que pueda cubrir todas las posibles exposiciones ocupacionales a medicamentos peligrosos debido a esta variabilidad[6].

Hay que evaluar en cada situación el riesgo para la salud que supone para el profesional la manipulación de estos fármacos. En cada centro es necesario elaborar una lista con medicamentos peligrosos con las recomendaciones óptimas para la protección de la salud del trabajador.

Entre los factores que afectan a la exposición de los trabajadores se puede citar la forma farmacéutica. En el proceso de selección de medicamentos deben considerarse aspectos específicos que puedan repercutir en la seguridad y salud de trabajadores, pacientes y medio ambiente[8].

Tabla 1
Medicamentos peligrosos orales incluidos en nuestro hospital con su forma farmacéutica

Principio activo	Forma farmacéutica
Abacavir	Comprimido
Acenocumarol	Comprimido
Acetato de abiraterona	Comprimido
Acitretiinoína	Cápsula
Axitinib	Comprimido
Bosentan	Comprimido
Carbegolina	Comprimido
Capecitabina	Comprimido
Carbamacepina	Comprimido
Ciclofosfamida	Comprimido
Ciclosporina	Cápsula
Clonazepam	Comprimido
Colchicina/Dicloverina	Comprimido
Crizotinib	Comprimido
Dabrafenib	Cápsula
Efavirenz	Comprimido
Entecavir	Comprimido
Erlotinib	Comprimido
Espironolactona	Comprimido
Etopósido	Cápsula
Everolimus	Comprimido
Fenitoina	Comprimido
Finasterida	Comprimido
Fingolimob	Cápsula
Hidroxicarbamida	Cápsulal
Imatinib	Comprimido
Lenalidomida	Cápsula
Mercaptopurina	Comprimido
Metotrexato	Comprimido
Nevirapina	Comprimido
Nilotinib	Comprimido
Oxcarbamacepina	Comprimido
Paroxetina	Comprimido
Procarbazina	Cápsula
Riociguat	Comprimido
Sorafenib	Comprimido
Sunitinib	Comprimido
Tacrolimus	Cápsula
Temozolamida	Cápsula
Tioguanina	Comprimido
Topiramato	Comprimido
Tretinoina	Cápsula
Vemurafenib	Comprimido
Warfarina	Comprimido

Respecto a los medicamentos peligrosos orales se recomienda que la presentación comercial se adapte lo mejor posible a las dosis habituales, con el objeto de minimizar la manipulación. En las formas líquidas se debe elegir la concentración más apropiada y de más fácil manejo y todas las dosis disponibles de los medicamentos peligrosos cuya forma farmacéutica sea comprimidos para evitar fraccionamiento.

Hay casos en los que es inevitable fraccionar o triturar el medicamento como es en la población pediátrica o en pacientes que poseen sonda nasogástrica. La administración de medicamentos por sonda nasogástrica es una práctica habitual en los hospitales. Habitualmente, los fármacos no disponibles en la forma farmacéutica líquida, son triturados por el personal de enfermería en las unidades de hospitalización. Este método aparte de consumir mucho tiempo en enfermería, puede dar lugar a que el paciente reciba menos dosis[9]. En nuestro hospital, según un estudio de la dispersión de los medicamentos en agua para su administración por sonda, un alto porcentaje de ellos se dispersaban en menos de 5 minutos[10].

Otros autores también han descrito la facilidad de dispersión de los comprimidos en agua, sobre todo en guía de administración por sondas enterales[11].

En el presente estudio se ha observado que existen algunos medicamentos peligrosos orales que se dispersan fácilmente en una jeringa con agua templada en un tiempo adecuado. Este método podría ser una alternativa a la centralización del proceso de trituración de los fármacos en la cabina de flujo laminar de los Servicios de Farmacia. Existe bibliografía publicada para la adaptación a formulación magistral de medicamentos peligrosos orales que son necesarios fraccionar porque no está disponible la presentación comercial adecuada para cada caso. Para la elaboración de formulación magistral de medicamentos peligrosos se deben preparar en una sala separada de la zona de preparación de medicamentos peligrosos estériles para evitar el riesgo de contaminación de la sala y de la cabina con partículas sólidas. En las operaciones de mezclado de polvos, elaboración de cápsulas, pesada o trituración de formas sólidas de medicamentos peligrosos, se debe utilizar una cabina de seguridad biológica tipo I o las CVE (*containment ventilated enclosure*) en las condiciones descritas por la USP. En caso de utilizar una cabina de flujo laminar vertical tipo IIB2 no debe ser la misma en la que se manipulen los medicamentos peligrosos estériles, aunque en caso excepcional sería admisible si se procede a una limpieza y desinfección de la cabina tras la manipulación del no estéril.

El material de laboratorio para la elaboración de las fórmulas magistrales debe ser desechable o de uso único para medicamentos peligrosos, o esterilizable. El material de uso único para medicamentos peligrosos no desechable debe ser identificado como tal y ser lavado inmediatamente después de su uso con agua, jabón y un último enjuagado con agua[11]. Tanto el agua como la esponja en caso de utilizarse, deben tratarse como residuos contaminados[12].

Para un manejo seguro de medicamentos peligrosos orales en las plantas de hospitalización es recomendable realizar información y formación a los profesionales, implementar medidas de identificación así como un desarrollo informático en el que señalice el medicamento peligroso y las recomendaciones generales de actuación[13,14].

Tabla 2
Tiempo de dispersión de medicamentos peligrosos en forma de comprimido

Principio activo/marca comercial (añadir)	Disgregación ≤5minutos	Disgregación >5minutos	Observación
Abacavir (Ziagen 300 mg®)	x		Disponible forma líquida
Abiraterona (Zytiga 250 mg®)		x	
Acenocumarol (Sintrom 4 mg®)	x		
Ambrisentan (Volibris®)	x		
Axitinib (Inlyta 1 mg®)	x		
Bosentan (Bosentan Accordpharma 125 mg®)	x		
Capecitabina (150 mg, 500 mg Kern Pharma®)		x	
Carbamacepina (Carbamacepina 200 mg Normon®)	x		Limpiar jeringa
Carbegolina (Dostinex 0,5 mg®)	x		
Ciclofosfamida (Genoxal 50 mg®)	x		
Clonazepam (Rivotril 2 mg®)	x		
Colchicina/Dicloverina (Colchimax®)	x		
Efavirenz (Efavirenz 600 mg Teva®)		x	Disponible presentacion líquida
Entecavir (Baraclude 0,5 mg®)	x		Limpiar jeringa
Enzalutamida (Xtandi 40 mg®)		x	
Erlotinib (Tarceva 150 mg®)	x		
Espironolactona (Aldactone 25 mg®)	x		
Everolimus (Certican 0,5 mg®)		x	
Fenitoina (Sinergina 100 mg®)	x		Limpiar jeringa
Finasterida (Finasterida 5 mg Cinfa®)		x	
Gefitinib (Iressa 250 mg®)	x		
Imatinib (Imatinib 100 mg Teva®)		x	
Mercaptopurina (Mercaptopurina 50 mg Glaxosmithkline®)	x		
Metotrexato (Metotrexato 2,5 mg Wyeth®)	x		
Nevirapina (Viramune 400 mg®)		x	Presentación líquida
Paroxetina (Paroxetina 20 mg Normon®)	x		Limpiar jeringa. Disponible presentancion líquida
Ponatinib (Iclusig 45 mg®)	x		
Riociguat (Adempas 2,5 mg®)		x	
Sorafenib (Nexavar 200 mg®)	x		Limpiar jeringa
Tioguanina 40 mg®		x	
Topiramato (250 mg Mylan®)	x		
Vemurafenib (Zelboraf 240 mg®)	x		
Warfarina (Aldocumar 3 mg®)	x		

CONCLUSIONES

La dispersión de comprimidos en jeringas podría ser una alternativa a la preparación centralizada en los Servicios de Farmacia del proceso de trituración de los medicamentos orales peligrosos en la cabina de flujo laminar, mientras se produce la adaptación de la organización al documento técnico, siempre que se lleve a cabo por profesionales informados y formados para realizar la técnica y se utilicen equipos de protección individual (EPIs) adecuados que garanticen la protección del manipulador.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASHP tecchical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990;47(5):1033-49.
2. Occupational Safety and Health Administracion (OSHA). OSHA Techical Manual. [Consultado: 9/12/2017]. Disponible en: https://www.osha. gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH alert: Preventing Occupational Exposures To Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Setting (Monografía en internet); 2004. 2004-165. [Consultado 9/12/2017]. Disponible en: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf.
4. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List Of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare setting 2010 (Monografía en internet); 2010.2010-167. Disponible en internet; 2010.2010-167. [Consultado 10/12/2017]. Disponible en https://cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf
5. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List Of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare setting 2012. (Monografía de internet); 2012.2012-150. [Consultado 10/12/2017]. Disponible en https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf.
6. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List Of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare setting 2014. (Monografía en internet); 2014.2014-138. [Consultado 10/12/2017]. Disponible en http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf.
7. Monografías de farmacia hospitalaria y atención primaria: medicamentos peligrosos (Nº 6). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2016.
8. Canadian Standards Association (CSA). Handling of waste material in health care facilities and veterinary health care facilities. 2002 [Consultado 10/12/2017]. Disponible en: http://www.scc.ca/en/standardsdb/standards/7607.
9. Beales Jetat Administracion of medication via nasogastric tube. Can J Hosp Pharm. 1991;44:107-8.
10. Luna Vega T, Sorni Pérez I, Goyache Goñi MP, Marfagón Sanz N, Herreros de Tejada A. Técnica para la administración de medicamentos por sonda nasogástrica. Farm Hosp. 1998;22(5):257-260.
11. Guía de administración de medicamentos por sondas de alimentación de alimentación enteral Hospital Clínico San Carlos 2012.
12. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice. Section 9: Non sterile preparation. J Oncol Pharm Pract. 2007;13:43. [Consultado 12/12/2017]. Disponible online en: http://opp.sagepub.com/content/13/3_suppl/43.citation.
13. Compounding with hazardous drugs. Secundum Artem, vol. 15, nº 2. [Consultado 12/12/2017]. Disponible en: http://www.perrigo.com/business/education.aspx.
14. Gaspar Carreño M, Achau Muñoz R, Torrico Martín F, Agún González, Sánchez Santos JC, Cercos LLeti AC, Ramos Orozco P. Safe procedure development to manage hazardous drugs in the workplace. Farm Hosp. 2017;41(2):222-256.

Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.

GILEAD

© 2015 Gilead Sciences, Inc.

Originales

Implementation of new recommendations for handling hazardous drugs

Rev. OFIL 2018, 28;1:29-32

Fecha de recepción: 12/10/2017 - Fecha de aceptación: 10/12/2017

García-Lagunar MH, Martínez-Penella M, Chica-Marchal AM, Viney AC, Muñoz-García I, Mira-Sirvent MC
Departamento de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL). Cartagena (España)

ABSTRACT
Objectives: To describe the actions carried out in a Spanish tertiary hospital to adapt the handling of hazardous drugs to the recommendations of the National Institute for Occupational Safety and Health, and the impact these changes have had on the Hospital Pharmacy´s workload.
Methods: A retrospective observational study was carried out to identify the hazardous drugs included in the hospital´s pharmacotherapeutic guide and to classify these according to the recommendations established for the handling of hazardous drugs, including storage, packaging, preparation and dispensation.
Results: One hundred and eighty-three hazardous drugs were found to be included in the hospital´s pharmacotherapeutic guide and thus were classified into 6 categories based on the established recommendations. Furthermore, the repackaging of drugs and the compounding of medications included in the list of hazardous drugs were reviewed, identifying 5 drugs that required manual repackaging and 5 compounded medications that required preparation in a Biological Safety Cabinet. Regarding the drug administration, the Hospital Pharmacy also provided a poster with recommendations for the handling of hazardous drugs for the different hospital departments.
Conclusions: The actions carried out by the Hospital Pharmacy suppose a decrease in the risk of occupational exposure in nursing staff, minimizing the handling of hazardous drugs with a consequent increase in safety.

Palabras clave: **Hazardous drugs, occupational exposure, safety, handling drugs.**

Implementación de nuevas recomendaciones para el manejo de fármacos peligrosos

RESUMEN
Objetivo: Describir las medidas llevadas a cabo por un hospital español de tercer nivel para adaptar las recomendaciones de la NIOSH y el INSHT sobre el manejo de fármacos peligrosos y su impacto sobre la carga de trabajo del Servicio de Farmacia.
Métodos: Estudio retrospectivo observacional en el que se identificaron los medicamentos peligrosos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital y se clasificaron según las medidas de prevención para su preparación y las acciones llevadas a cabo en cuanto al almacenaje, reenvasado, preparación y dispensación.
Resultados: Ciento ochenta y tres fármacos peligrosos fueron identificados en la guía farmacoterapéutica del hospital y fueron clasificados en 6 categorías en función de las medidas necesarias para su elaboración. Además, se revisaron el reenvasado y la elaboración de fórmulas magistrales que incluyeron fármacos peligrosos donde se identificaron 5 fármacos que requieren ser reenvasados de forma manual y 5 fórmulas magistrales que se deben elaborar dentro de una cabina de seguridad biológica. En cuanto a la administración, el Servicio de Farmacia proporcionó información en formato póster para las unidades de hospitalización.
Conclusiones: Las acciones llevadas a cabo por el Servicio de Farmacia han supuesto una disminución en el riesgo de exposición del personal de enfermería minimizando la manipulación de los medicamentos peligrosos con el consiguiente aumento en la seguridad.

Key Words: **Medicamentos peligrosos, exposición ocupacional, seguridad, manipulación.**

Correspondencia:
María Henar García Lagunar
Hospital General Universitario Santa Lucía
(Departamento de Farmacia Hospitalaria)
C/Mezquita s/n, Paraje Los Arcos
30202 Cartagena (Murcia)
Correo electrónico: henargl@gmail.com

INTRODUCTION

Early concerns about occupational exposure to antineoplastic drugs first appeared in the 1970s[1]. Antineoplastic drugs are not the only drugs that can be considered hazardous, other drugs can be considered hazardous because of their potential to cause irreversible effects.

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) published a list of major hazardous drugs in September 2004 (Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings)[1]. This list was updated in 2010[2], 2012[3], 2014[4] and 2016[5]. The current list (NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings)[5] gives standard precautions for when handling hazardous drugs, but safe-handling precautions can vary with the activity and the formulation of the drug. The current NIOSH approach involves three groups of drugs:

- Group 1: antineoplastic drugs.
- Group 2: non-antineoplastic drugs that meet one or more of the NIOSH criteria for a hazardous drug: carcinogenicity, teratogenicity or other developmental toxicities, reproductive toxicity, organ toxicity at low-doses, genotoxicity or structure and toxicity profiles of new drugs that mimic existing drugs determined hazardous by the above criteria.
- Group 3: drugs that primarily pose a reproductive risk to men and women who are actively trying to conceive and women who are pregnant or breast feeding, but do not pose a risk to the rest of the staff.

In Spain, the "Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo" (INSHT) published a Technical Note on Prevention NTP740[6] of Occupational Exposure to antineoplastic drugs in health care settings, which listed the major hazardous drugs and indicated specific recommendations to promote healthcare worker safety in all phases of the drug management cycle including the acquisition, storage, preparation, repackaging, dispensing, administration and identification of drugs. Subsequently, in September 2016, the INSHT published a technical document adapting the NIOSH list to the drugs used in Spain, giving recommendations on the preparation and the administration, taking into account the presentations and pharmaceutical forms used in Spanish hospitals. This document is pioneer in the world, being Spain the first country to adapt the NIOSH list to its own working environment[7].

The aim of the present work is to describe the actions carried out in a Spanish tertiary hospital to adapt the handling of hazardous drugs to the NIOSH and INSHT recommendations, and how these changes have impacted on the Hospital Pharmacy's workload.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective observational study of the measures put into place by the Pharmacy service and the Occupational Hazard Prevention service to adapt to the new recommendations and requirements when handling hazardous drugs.

Firstly, we identified the hazardous drugs included in the hospital's pharmacotherapeutic guide and classified them according to their handling recommendations and the necessary actions that needed to be taken in terms of their storage, repackaging, preparation and dispensation.

The pharmacotherapeutic guide and the guidelines for the administration of drugs via a nasogastric tube were modified to adapt them to the changes made. Finally, all the actions carried out were communicated to the Hospital's Management Team and the information about drug administration was distributed in posters and newsletters to the nursing staff.

RESULTS

Of the 321 pharmaceutical forms included in the INSHT list, 134 were excluded because they were not included in the hospital's pharmacotherapeutic guide and 4 drugs were withdrawn from the guide because they were considered hazardous and had low level of consumption in the hospital. The 183 drugs included were classified as:

- 101 drugs from group 1.
- 44 drugs from group 2.
- 38 drugs from group 3.

According to the route of administration they were classified in:

- 81 parenteral drugs (vials, ampoules, pre-filled syringes).
- 98 oral drugs (tablets, capsules, lozenges, oral solutions).
- 2 vaginal drugs (tablets).
- 1 ophthalmic drug (ointment).
- 1 topical drug (ointment).

The Pharmacy Service classified the drugs into 6 groups according to the route of administration and the hazard criteria to simplify the actions required:

- 63 parenteral antineoplastics drugs that are prepared in a class IIb Biological Safety Cabinet (BSC) following all the recommendations of preparation (double gloves, a protective gown, eye protection and FFP3 filtering facepiece respirators).
- 38 oral antineoplastic (group 1) drugs for which the guidelines for the administration of drugs via a nasogastric tube and the pharmacotherapeutic guide have been modified to indicate that they should not be split or crushed, and that if these actions are necessary, nursing staff should consult first with the Hospital Pharmacy service to assess whether the treatment is temporally stopped, the drug is administered via another route or splitting is done by the Pharmacy service in a class I BSC.
- 16 drugs that do not require any further manipulation in regards to compounding, although they do require special recommendations for administration (Table 1). When it is necessary, unit doses of oral solutions are prepared in a BSC with double gloves, a protective gown and FFP3 respirators.
- 49 oral drugs from groups 2 and 3 for which the pharmacotherapeutic guide and the guidelines for the administration of drugs via a nasogastric tube have been modified to state that they should not be split or crushed, and that if these actions are necessary, nursing staff should consult first with the Hospital Pharmacy service to assess whether the treatment is temporally stopped, the drug is administered via another route or splitting is done in a class I BSC. In this group is acenocoumarol for which the dose of 4 mg has been withdrawn from the pharmacotherapeutic guide to avoid splitting, using 1 mg tablet form for all dose requirements.
- 13 drugs from groups 2 and 3 (oral suspension marketed as powder and parenteral lyophilized powder) that must be reconstituted in a class IIb BSC (Table 2). It was detected that 6 drugs that required preparation in a class IIb BSC had not been prepared previously using this method and it has been estimated that this supposes an increase of 350 units per year. In the specific case of zoledronic acid, the perfusion bag (Table 1) is used when a 4 mg dose is needed and other doses are prepared with vials of zoledronic acid (Table 2) in a class IIb BSC.

• 4 parenteral drugs from group 3 for which protection is needed only if the handler is at reproductive risk. As a general rule, these drugs should not be handled by personnel at reproductive risk, but in exceptional cases when these drugs must be prepared, handlers will be protected with double gloves, gowns, eye protection and FFP3 respirators. These measures were agreed upon by the Pharmacy service and the Occupational Hazard Prevention service. With regard to oxytocin, it is only hazardous for pregnant women in the 3rd trimester. At this stage the midwives are already on maternity leave, so the risk to the handlers is reduced or even disappeared.

The review of hazardous drugs led to some changes in the acquisition of certain drugs. In addition to 4 drugs being removed from the pharmacotherapeutic guide, a modification in the acquisition process of one drug was made (Borea® powder was changed to Megefren® tablets) to avoid dissolving the powder and disposing of the unitary format. All these modifications were indicated in the phamacotherapeutic guide.

The areas dedicated to the repackaging of drugs and the compounding of non-sterile medications, were identified as high risk areas. A review of the repackaging process was performed in the hospital identifying 5 drugs that required to be manually repackaged in a class I BSC to avoid using the automatic repackaging machines (Table 3). This modification will suppose an increase of 2,000 units of manual repackaging per year. The repackaging of oral drugs from list 1 was already being done with a manual repackaging in a class IIb BSC.

All the Standard Operating Procedures (SOPs) of the Pharmacotechnology and Intravenous preparations section involving hazardous drugs from lists 2 or 3 were reviewed and modified if necessary, detecting 5 compounded medications that required their preparation in a BSC (Table 4). Detailed instructions were included in the SOPs to ensure a safe preparation process of these drugs. For the molecules included in list 1, there was no detection of any new activities to be conducted because these drugs were already being prepared in the BSC.

The Pharmacy service together with the Occupational Hazard Prevention service classified all drugs included in the INSHT list into two categories according to the recommendations of administration: drugs that should be administered with single gloves (tablets and capsules) and drugs that should be administered with double gloves, gowns, eye protection (goggles) and respiratory protection (FFP3 respirators) in case of the respective risks of splashing or inhalation.

Information posters and newsletters with all the recommendations concerning the administration of hazardous drugs were made for the different hospital departments. Identification stickers were acquired for the drugs from lists 2 and 3 because stickers with the message "CYTOSTATIC DRUG" (for drugs from group 1) were already available in the hospital.

DISCUSSION

The recommendations indicated from NIOSH and INSHT have triggered a major change in the way medication is handled[5,7], both by the number of new drugs considered hazardous and by the changes in the management of their administration, therefore the Hospital Pharmacy services should actively collaborate in establishing, implementing and complying with these recommendations to contribute to minimize the risks of occupational exposure to hazardous drugs, as well as the regular updating of these recommendations to ensure a continuous improvement in the level of safety.

Table 1
Drugs that do not require preparation

Active ingredient	Dosage form
Abacavir	Oral solution
Cyclosporine	Oral solution
Clonazepam	Oral drops
Chloramphenicol	Ophthalmic ointment
Dinoprostone	Vaginal tablet
Fluconazole	Perfusion bag
Gonadotropin	Pre-filled syringe
Misoprostol	Vaginal tablet
Nevirapine	Oral suspension
Paliperidone	Pre-filled syringe
Risperidone	Oral solution
Sirolimus	Oral solution
Tacrolimus	Topical ointment
Valproic acid	Oral solution
Zidovudine	Oral solution
Zoledronic acid	Perfusion bag

Table 2
Drugs from lists 2 or 3 that must be prepared in a class IIb BSC

Active ingredient	Dosage form
Azathioprine	Vial
Cyclosporine	Ampoule
Cidofovir	Vial
Dexrazoxane	Vial
Phenytoin	Ampoule
Ganciclovir	Vial
Mycophenolate mofetil	Oral suspension
Mycophenolate mofetil	Vial
Tacrolimus	Ampoule
Valganciclovir	Oral solution
Voriconazole	Oral solution
Zidovudine	Bag
Zoledronic acid	Vial

The new system that has been implemented in our hospital ensures a correct handling of hazardous drugs, simplifying the necessary measures for their preparation and administration. It should be noted that these actions have meant a reevaluation of the SOPs of the Pharmacy service including the processes of repackaging and compounding to minimize the risks of occupational exposure during the handling of these drugs.

Table 3
Drugs that must be repackaged in a BSC

Active ingredient	Dosage form
Abacavir/dolutegravi/ lamivudine	Tablets
Cabergoline	Tablets
Carbamazepine	Half-tablet
Phenytoin	Capsules
Propylthiouracil	Tablets

Table 4
Compounded medications that must be prepared in a BSC

Active ingredient	Dosage form
Azathioprine	Oral suspension
Carbamazepine	Syrup
Spironolactone	Oral suspension
Phenytoin	Oral suspension
Voriconazole	Ophthalmic

One effective method that can be used in the preparation of antineoplastic drugs and other hazardous drugs is the use of Closed System drug Transfer Devices to transfer the drug mechanically, prohibiting the transfer of environmental contaminants into the system and the escape of active ingredients or vapor concentrations outside the system, thus ensuring that the preparation process is safe for the healthcare worker[8].

These safety measures have already been carried out in many other hospitals, causing significant changes in the handling of drugs and requiring a review of the SOPs of the different Hospital Pharmacy services[9,10]. Each institution must evaluate the drugs used in its own center and the risks to its healthcare workers, adopting the necessary measures in each case depending on the initial situation of the center, with the requirement of more or fewer actions in order to ensure a safe use of hazardous drugs in each hospital.

One of the key aspects in the handling of hazardous drugs is the information and training program for all personnel revealing the potential risks and the way to work appropriately. One of the advantages of hospitals that have an electronic prescription program with an administration registration system, is that they can incorporate alerts on drugs with special recommendations including information about the handling and the administration of hazardous drugs.

Consequently, when a new drug is introduced into the pharmacotherapeutic guide, it must be checked to see whether it is classified as a hazardous drug or not, taking this information into account to select the appropriate pharmaceutical form (tablets or capsules better than envelopes, pre-filled syringes better than vials or ampoules) to avoid occupational exposure to the drug.

Finally, it is important to state the necessary actions when handling hazardous drugs in the hospital's pharmacotherapeutic guide and in the guidelines for the administration of drugs via a nasogastric tube.

CONCLUSIONS

The actions taken suppose a decrease in the risk of occupational exposure in nursing staff, minimizing the handling of hazardous drugs with a consequent increase in safety.

On the other hand, these modifications have led to an increase in the Hospital Pharmacy's workload regarding the updating of hospital guides, the increase in the number of compounded medications and the labelling work to identify the hazardous drugs.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

BIBLIOGRAPHY

1. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings [Internet] Cincinnati, September 2004. Available in: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/.
2. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2010. [Internet] Cincinnati, September 2010. Available in: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf.
3. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2012. [Internet] Cincinnati, June 2012. Available in: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf.
4. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. [Internet] Cincinnati, September 2014. Available in: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf.
5. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2016. [Internet] Cincinnati, September 2016. Available in: https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf.
6. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. NTP740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. [Internet] Madrid, 2006. Available in: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf.
7. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. Medicamentos peligrosos: medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet] Barcelona, September 2016. Available in: http://www. insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf.
8. González-Haba Peña E, Manrique Rodríguez S, Herranz Alonso AM, Pérez Castán P, Moreno Gálvez M, Iglesias Peinado I, et al. Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. Farm Hosp. 2016;40(n06):496-503.
9. García-Alcántara BG, Perelló-Palomar C, Moreno Centeno E, Modamio P, Mariño EL, Delgado Sánchez O. Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia. Farm Hosp. 2017;41(2):257-269.
10. Gaspar Carreño M, Achau Muñoz R, Torrico Martín F, Agún González JJ, Sánchez Santos JC, Cercos Lletí AC, Ramos Orozco P. Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos. Farm Hosp. 2017;41(2):222-256.

Nuevo

NORDiMET®

metotrexato

Solución inyectable en pluma precargada

SENCILLAMENTE PRÁCTICO

EL PRIMER AUTOINYECTOR DE METOTREXATO DISPONIBLE EN ESPAÑA

INCLUIDO EN LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD, CON CARGO A FONDOS PÚBLICOS

SOLUCIÓN INYECTABLE DE USO S.C. EN PLUMA PRECARGADA [8]

DISPONIBLE EN ENVASES DE 1 Y 4 PLUMAS PRECARGADAS DE USO S.C. DESDE 15 MG HASTA 25 MG A CONCENTRACIÓN DE 25 MG/ML [8]

FÁCIL MANEJO [1-4]

- Ultra compacto.
- Pluma con diseño ergonómico.

MENOS DOLOR [5-7]

- Aguja extrafina de calibre 29.
- Aguja pulida y biselada de forma precisa (cánula de 5 biseles).

USO SIMPLIFICADO [1-3]

- Administración s.c. en dos sencillos pasos.
- Quitar el tapón y empujar el dispositivo directamente contra la piel. Sin necesidad de apretar ningún botón.

SEGURIDAD GARANTIZADA [1,3,8]

- Sistema automático de retracción de la aguja dentro de la cápsula de seguridad (la aguja no queda a la vista en ningún momento).
- 2 clics que garantizan la inyección completa de la dosis.

Indicado para: [8]

- **Artritis reumatoide activa en adultos.**
- Formas poliartríticas de **artritis idiopática juvenil activa** grave si la respuesta a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha sido insuficiente.
- **Psoriasis** grave recalcitrante y discapacitante si la respuesta a otros tratamientos como la fototerapia, PUVA y retinoides ha sido insuficiente.
- **Artritis psoriásica** grave en pacientes adultos.

1. SHL Group. Molly™. The Ideal Safety Solution. 2014. **2.** SHL Group. Case Study. Molly™. **3.** SHL Group. Meet Molly™. The Ideal Safety Solution. Simple, compact and maximum speed to market: an auto-injector that gets the job done. 2010. **4.** SHL Group. SHL Medical products. Molly® Auto Injector. http://www.shl-group.com/product/molly-auto-injector/ (accessed Apr. 1, 2016). **5.** Jaber A et al. A novel needle for subcutaneous injection of interferon beta-1a: effect on pain in volunteers and satisfaction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurology 2008;8:38. doi:10.1186/1471-2377-8-38. **6.** Hirsch L et al. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. J Diabetes Sci Technol 2012;6(2):328-35. **7.** Becton Dickinson. New Needle Tip – Less Penetration Force, Less Painful and Preferred. **8.** Ficha técnica de NORDiMET®.

NORDIC PHARMA

NORDIMET-12/2017

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Nordimet 7,5 mg solución inyectable en pluma precargada. Nordimet 10 mg solución inyectable en pluma precargada. Nordimet 12,5 mg solución inyectable en pluma precargada. Nordimet 15 mg solución inyectable en pluma precargada. Nordimet 17,5 mg solución inyectable en pluma precargada. Nordimet 20 mg solución inyectable en pluma precargada. Nordimet 22,5 mg solución inyectable en pluma precargada. Nordimet 25 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Un ml de solución contiene 25 mg de metotrexato. Nordimet 7,5 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 7,5 mg de metotrexato en 0,3 ml Nordimet 10 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 10 mg de metotrexato en 0,4 ml Nordimet 12,5 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 12,5 mg de metotrexato en 0,5 ml Nordimet 15 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 15 mg de metotrexato en 0,6 ml Nordimet 17,5 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 17,5 mg de metotrexato en 0,7 ml Nordimet 20 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 20 mg de metotrexato en 0,8 ml Nordimet 22,5 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 22,5 mg de metotrexato en 0,9 ml Nordimet 25 mg solución inyectable en pluma precargada Cada pluma precargada contiene 25 mg de metotrexato en 1,0 ml. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable. Solución transparente y amarillenta con un pH de 8,0-9,0 y una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas** Nordimet está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa en pacientes adultos; formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil (AIJ) grave, cuando la respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha sido inadecuada; psoriasis incapacitante recalcitrante grave, sin respuesta adecuada a otras formas de tratamiento como fototerapia, psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos. **4.2. Posología y forma de administración** Nordimet solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en las diferentes propiedades del medicamento y su mecanismo de acción. Advertencia importante en relación con la dosis de metotrexato: solo se debe utilizar metotrexato para el tratamiento de enfermedades reumáticas o enfermedades de la piel una vez por semana. La administración errónea de metotrexato puede producir efectos adversos graves, incluida la muerte. Lea este párrafo de la Ficha Técnica con mucha atención. Al cambiar de la vía oral a la vía subcutánea, puede que se deba reducir la dosis debido a la biodisponibilidad variable del metotrexato tras la administración oral. Se puede considerar la posibilidad de administrar un complemento de ácido fólico o ácido folínico de acuerdo con las directrices terapéuticas actuales.La duración global del tratamiento será determinada por el médico. Posología *Dosis en pacientes adultos con artritis reumatoide* La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez por semana, administrada por vía subcutánea. En función de la actividad individual de la enfermedad y la tolerabilidad del paciente, se podrá aumentar la dosis inicial. En general, no se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Sin embargo, las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente de la supresión de la médula ósea. Se puede prever una respuesta al tratamiento después de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis debe reducirse gradualmente a la dosis de mantenimiento eficaz mínima posible. Los síntomas pueden reaparecer después de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con metotrexato de la artritis reumatoide es un tratamiento a largo plazo. *Dosis en pacientes con psoriasis vulgar y artritis psoriásica* Se recomienda administrar una dosis de prueba de 5-10 mg por vía subcutánea una semana antes del inicio del tratamiento, con el fin de detectar los efectos adversos idiosincrásicos. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez por semana. La dosis se aumentará gradualmente pero, en general, no debe superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. Las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente de la supresión de la médula ósea. Generalmente, se puede prever una respuesta al tratamiento después de aproximadamente 2-6 semanas. En función del cuadro clínico y los cambios de los parámetros de laboratorio, el tratamiento continuará o se interrumpirá. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis se debe reducir gradualmente a la dosis de mantenimiento eficaz más baja posible. En algunos casos excepcionales puede estar justificada clínicamente una dosis superior a 25 mg, si bien no debe superar una dosis semanal máxima de 30 mg de metotrexato, ya que la toxicidad aumentará notablemente. El tratamiento con metotrexato de la psoriasis vulgar y la artritis psoriásica graves es un tratamiento a largo plazo. Poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada* Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes de edad avanzada debido a la reducción de las funciones hepática y renal y a la disminución de las reservas de folatos que se producen con el aumento de la edad (ver las secciones 4.4, 4.5, 4.8 o 5.2). *Insuficiencia renal* El metotrexato se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal (ver las secciones 4.3 y 4.4). La dosis se debe ajustar de la forma siguiente: Aclaramiento de creatinina (ml/min) > -60: Dosis 100%; 30-59: dosis 50%; < 30: no se debe utilizar Nordimet. *Pacientes con insuficiencia hepática* Metotrexato se debe administrar con mucha precaución, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si se debe al alcohol. El metotrexato está contraindicado si los valores de bilirrubina son > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ver sección 4.3). *Uso en pacientes con un tercer espacio de distribución (derrames pleurales, ascitis)* La semivida del metotrexato puede llegar a cuadruplicar la duración normal en pacientes con una reducción de la dosis del tercer espacio de distribución, por lo que, en algunos casos, puede que sea necesario interrumpir la administración de metotrexato (ver secciones 5.2 y 4.4). Población pediátrica *Dosis en niños y adolescentes menores de 16 años con formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil* La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal (SC) por semana. En los casos de resistencia al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar a 20 mg/m² de superficie corporal por semana. Sin embargo, se debe aumentar la frecuencia de control si se aumenta la dosis. La administración parenteral se limita a la inyección subcutánea. Los pacientes con AIJ se deben derivar siempre a una unidad de reumatología especializada en el tratamiento de niños/adolescentes. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Nordimet en niños < 3 años de edad (ver sección 4.4). No se dispone de datos. Forma de administración Se debe indicar explícitamente al paciente que Nordimet solo se aplica una vez por semana. Se recomienda establecer un día de la semana determinado como "día de inyección". Nordimet se administra por vía subcutánea (ver sección 6.6). Este medicamento es de un solo uso. La solución se debe inspeccionar visualmente antes del uso. Solo se deben utilizar las soluciones transparentes prácticamente sin partículas visibles. Se debe evitar cualquier contacto del metotrexato con la piel y las mucosas. En caso de contaminación, las partes afectadas se deberán enjuagar inmediatamente con agua abundante (ver sección 6.6). Consulte la hoja de información del paciente para obtener instrucciones sobre cómo usar la pluma precargada. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; Insuficiencia hepática grave si la bilirrubina sérica es > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ver sección 4.2); Alcoholismo; Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 4.4); Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa; Inmunodeficiencia; Infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH; Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida; Embarazo y lactancia (ver sección 4.6); Vacunación concurrente con microorganismos vivos. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Los pacientes deben recibir instrucciones claras por las que el tratamiento se debe administrar una vez por semana, y no cada día. La administración incorrecta de metotrexato puede producir reacciones adversas graves, incluidas reacciones adversas potencialmente mortales. Los profesionales sanitarios y los pacientes deben recibir instrucciones claras. Se debe efectuar un seguimiento adecuado de los pacientes que reciben tratamiento, de modo que los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan reconocerse y evaluarse de inmediato. Por ello, el metotrexato solo debe ser administrado por o bajo la supervisión de un médico con conocimientos y experiencia en cuanto al uso del tratamiento con antimetabolitos. Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes sobre los riesgos (incluidos los primeros signos y los síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados sobre la necesidad de consultar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de intoxicación, así como del seguimiento necesario posterior de los síntomas de intoxicación (incluidas las pruebas de laboratorio habituales). Las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente de la supresión de la médula ósea. Se ha notificado que el metotrexato produce oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos, durante el tratamiento y un breve período después del cese del tratamiento, y causa un deterioro de la fertilidad, que afecta a la espermatogénesis y ovogénesis durante el período de administración, efectos que parecen ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Asimismo, el metotrexato produce embriotoxicidad, abortos y defectos fetales en humanos. Por ello, se deben discutir los posibles riesgos de los efectos sobre la reproducción con los pacientes varones y las mujeres en edad fértil (ver sección 4.6). Se debe aplicar una anticoncepción eficaz en hombres y mujeres durante el tratamiento y al menos durante los seis meses posteriores. El tratamiento con metotrexato puede producir trastornos graves y posiblemente irreversibles en la espermatogénesis, por lo que los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el esperma antes de empezar el tratamiento. Se debe evitar que la piel y las mucosas entren en contacto con el metotrexato. En caso de contaminación, las partes afectadas se deben enjuagar con agua abundante. Exploraciones recomendadas y medidas de seguridad *Antes de iniciar el tratamiento o al reanudar el tratamiento después de un período de descanso* Se deben efectuar un hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, una radiografía torácica y pruebas de función renal. Si está clínicamente indicado, se excluye la tuberculosis y la hepatitis. *Durante el tratamiento* Las siguientes pruebas se deben realizar cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente. También se debe considerar la posibilidad de aumentar la frecuencia de supervisión al aumentar la dosis. Se debe realizar una exploración de los pacientes de edad particularmente avanzada para detectar signos precoces de toxicidad a intervalos cortos: Exploración de la cavidad oral y la garganta para detectar cambios en la mucosa; Hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos. La supresión hematopoyética inducida por metotrexato puede aparecer de forma repentina y a dosis aparentemente seguras. En el caso de un descenso significativo de los leucocitos o los trombocitos, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento de apoyo adecuado. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar todos los signos y síntomas que sugieran una infección. En pacientes que toman medicamentos hematotóxicos de forma concomitante (por ejemplo, leflunomida), se debe llevar un control estricto del hemograma y los trombocitos; Pruebas de función hepática. Se debe prestar especial atención a la aparición de toxicidad hepática. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir si se detectan anomalías en las pruebas de función hepática o biopsias hepáticas, o si estas se desarrollan durante el tratamiento. Estas anomalías deberían volver a la normalidad en dos semanas, después de las cuales, el tratamiento se puede reanudar según el criterio del médico. Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas entre dos y tres veces el límite superior de la normalidad en los pacientes con una frecuencia del 13-20%. Las anomalías persistentes de las enzimas relacionadas con el hígado y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser signos indicativos de hepatotoxicidad grave. El diagnóstico enzimático no permite realizar una predicción fiable del desarrollo de una hepatotoxicidad morfológicamente detectable, es decir, incluso en el caso de las transaminasas normales, se puede producir una fibrosis hepática identificable solo histológicamente o, más raramente, también una hepatocirrosis. En indicaciones reumatológicas, no existen evidencias de justifiquen el uso de biopsias hepáticas en el control de la hepatotoxicidad. En el caso de los pacientes con psoriasis, la necesidad de una biopsia hepática antes y durante el tratamiento es controvertida. Se requiere más investigación para establecer si los análisis bioquímicos en serie del hígado o el propéptido del colágeno de tipo III permiten determinar la hepatotoxicidad suficientemente. Esta valoración debería distinguir entre los pacientes sin factores de riesgo y los pacientes con factores de riesgo, es decir, consumo excesivo previo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con medicamentos hepatotóxicos o sustancias químicas y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumulativas de 1,5 g o más. En el caso de un aumento constante de las enzimas relacionadas con el hígado, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o de interrumpir el tratamiento. Debido al posible efecto tóxico para el hígado, no se deben administrar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato, a menos que sea claramente necesario, y se debe evitar el consumo de alcohol o reducirse en gran medida (ver sección 4.5). Se debe llevar un control estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante (por ejemplo, leflunomida). En general, se debe tener un especial cuidado con los pacientes con diabetes mellitus dependientes de insulina, puesto que durante el tratamiento con metotrexato se desarrolló hepatocirrosis en casos aislados sin un aumento intermitente de las transaminasas; Se debe efectuar un seguimiento de la función renal por medio de pruebas de función renal y análisis de orina (ver las secciones 4.2 y 4.3). Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. El metotrexato se excreta principalmente por vía renal y se pueden prever mayores concentraciones en casos de insuficiencia renal que pueden causar diversas reacciones adversas. En casos de posible insuficiencia renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se requiere un seguimiento más cercano. Esto se aplica particularmente a la administración conjunta de medicamentos que afectan a la excreción de metotrexato, producen daños renales (por ejemplo, AINE) o pueden producir trastornos hematopoyéticos. En los pacientes con deterioro de la función renal, no se recomienda la administración concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato; Evaluación del sistema respiratorio. Se debe preguntar al paciente sobre posibles trastornos pulmonares, en caso necesario, se efectuará una prueba de función pulmonar. Se puede producir una neumonitis intersticial aguda o crónica, asociada con frecuencia con eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Los síntomas suelen incluir disnea, tos (especialmente tos seca improductiva), dolor torácico y fiebre, en cuyo caso los pacientes deben ser controlados en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes del riesgo de neumonitis y se les debe aconsejar que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de tos persistente o disnea. El tratamiento con metotrexato se debe interrumpir en pacientes con síntomas pulmonares y se debe efectuar una exploración exhaustiva (incluida una radiografía torácica) para excluir infecciones y tumores. Si se sospecha que el metotrexato ha inducido una enfermedad pulmonar, se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides y no se debe reiniciar el tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato no fueron siempre completamente reversibles. Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la interrupción del tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato, como la neumonitis, pueden aparecer de forma aguda en cualquier momento del tratamiento, no fueron siempre completamente reversibles y ya han sido notificadas en todas las dosis (incluidas dosis bajas de 7,5 mg/semana). Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir infecciones oportunistas, incluida neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, que puede tener un desenlace mortal. Si un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se requiere especial precaución en pacientes con deterioro de la función pulmonar; El metotrexato, debido a su efecto en el sistema inmunitario, puede afectar a la respuesta a las vacunas e interferir en el resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe efectuar una vacunación concomitante con microorganismos vivos. Se debe proceder con especial precaución en caso de infecciones inactivas y crónicas (por ejemplo, herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a una posible activación. Se pueden producir linfomas malignos en los pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato; en cuyo caso, se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato. En caso de que los linfomas no reviertan espontáneamente, se debe iniciar el tratamiento citotóxico. En los pacientes con acumulación patológica de líquido en las cavidades corporales ("tercer espacio"), como ascitis o derrames pleurales, la semivida de eliminación plasmática del metotrexato se prolonga. Los derrames pleurales y la ascitis se deben drenar antes de iniciar el tratamiento con metotrexato. Los trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad del metotrexato, debido a niveles elevados del principio activo. En estos casos, se debe interrumpir el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas. Los preparados vitamínicos u otros productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato. La dermatitis inducida por radiación y las quemaduras solares pueden reaparecer con el tratamiento con metotrexato (reacción de recuperación). Las lesiones psoriásicas pueden empeorar durante la irradiación UV y la administración simultánea de metotrexato. La administración concomitante de antagonistas de folatos como trimetoprima/sulfametoxazol se ha notificado como causa de pancitopenia megaloblástica aguda en casos raros. Se ha notificado encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos que reciben tratamiento con metotrexato y no pueden ser excluidos para el tratamiento con metotrexato en indicaciones no oncológicas. El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y defectos fetales en humanos. El metotrexato afecta a la espermatogénesis y ovogénesis durante el período de su administración, lo cual puede generar una disminución de la fertilidad. Estos efectos parecen ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Se deben usar métodos anticonceptivos eficaces en hombres y mujeres durante el tratamiento y durante al menos seis meses después. Los posibles riesgos de los efectos en la reproducción se deben debatir con pacientes en edad fértil y sus pacientes deben ser adecuadamente informados (ver sección 4.6). Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar Nordimet. Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** En experimentos realizados en animales, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido salicílico, redujeron la secreción de metotrexato tubular y, por consiguiente, aumentaron sus efectos tóxicos. Sin embargo, en los estudios clínicos en los que se administraron AINE y ácido salicílico como medicamentos concomitantes a los pacientes con artritis reumatoide, no se observó un aumento de las reacciones adversas. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos fármacos puede continuar durante el tratamiento con dosis bajas de metotrexato, pero solo bajo una estricta supervisión médica. El consumo habitual de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de efectos hepatotóxicos del metotrexato. Los pacientes que toman medicamentos potencialmente hepatotóxicos y hematotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (por ejemplo, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina y retinoides) se deben

supervisar de cerca para detectar un posible aumento de la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato. La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales (por ejemplo, metamizol) aumenta la probabilidad de efectos hematotóxicos graves del metotrexato. Se deben conocer las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato, los medicamentos anticonvulsivantes (reducción de los niveles sanguíneos de metotrexato) y 5-fluorouracilo (mayor t½ de 5-fluorouracilo). Los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína, los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfonamidas y el ácido p-aminobenzoico sustituyen el metotrexato de la unión de la albúmina sérica, por lo que aumenta la biodisponibilidad (aumento indirecto de la dosis). Probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, y causar así elevaciones indirectas de la dosis. Los antibióticos, como la penicilina, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina pueden, en casos individuales, reducir el aclaramiento renal de metotrexato, por lo que se podrían generar mayores concentraciones séricas de metotrexato con toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneas. Los antibióticos orales como las tetraciclinas, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir en la circulación enterohepática, debido a la inhibición de la flora intestinal o la supresión del metabolismo bacteriano. En la fase de (pre)tratamiento con sustancias que puedan tener efectos adversos en la médula ósea (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cloramfenicol, pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos significativos. La administración conjunta de medicamentos que causan deficiencia de folatos (por ejemplo, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol) puede aumentar la toxicidad del metotrexato. Por ello, también se deben tomar particulares precauciones en presencia de una deficiencia de ácido fólico existente. Por otra parte, la administración concomitante de fármacos que contengan ácido folínico o preparados vitamínicos con ácido fólico o derivados puede afectar a la eficacia de metotrexato. En general, no se prevé un aumento de la toxicidad del metotrexato cuando se utiliza de forma concomitante con otros agentes antirreumáticos (por ejemplo, compuestos de oro, penicilamina, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina). Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede aumentar la eficacia de metotrexato por medio de la inhibición de la síntesis del ácido fólico relacionada con la sulfasalazina, por lo que puede generar un mayor riesgo de reacciones adversas, estas solo se observaron en pacientes concretos en varios ensayos. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede generar interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha producido un retraso en la eliminación renal del metotrexato. En combinación con pantoprazol, se notificó la inhibición de la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato, con mialgia y temblores, en un caso. El metotrexato puede reducir el aclaramiento de la teofilina. Por consiguiente, los niveles sanguíneos de teofilina se deben controlar con la administración concomitante de metotrexato. Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas que contengan cafeína o teofilina (café, refrescos que contengan cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, puesto que la eficacia del metotrexato puede verse reducida debido a una posible interacción entre el metotrexato y las metilxantinas en los receptores de adenosina. El uso combinado de metotrexato y leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia. El metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurinas. Por consiguiente, la combinación de las anteriores puede requerir el ajuste de la dosis. Particularmente en el caso de la cirugía ortopédica, en la que la propensión a contraer infecciones es elevada, una combinación de metotrexato con medicamentos inmunomoduladores se debe utilizar con precaución. Los anestésicos con base de óxido nítrico potencian el efecto del metotrexato en el metabolismo del ácido fólico y producen una mielosupresión impredecible grave y estomatitis. Se puede reducir mediante la administración de folinato cálcico. La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal del metotrexato al interrumpir la circulación enterohepática. Se debe considerar el aclaramiento retardado del metotrexato en combinación con otros medicamentos citostáticos. La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis ósea o de los tejidos blandos. Debido a su posible efecto sobre el sistema inmunitario, el metotrexato puede falsear los resultados de las vacunas y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar la reacción inmunitaria). Durante el tratamiento con metotrexato no se podrá efectuar la vacunación concurrente con microorganismos vivos (ver las secciones 4.3 y 4.4). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia** Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y los pacientes sexualmente maduros (mujeres y hombres) deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con metotrexato y al menos 6 meses después (ver sección 4.4). Embarazo El metotrexato está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). En estudios con animales, el metotrexato ha mostrado toxicidad reproductiva, especialmente durante el primer trimestre (ver sección 5.3). El metotrexato ha demostrado un efecto teratogénico en humanos; se ha notificado como causa de muerte fetal y/o anomalías congénitas. La exposición de un número limitado de mujeres embarazadas (42) produjo una mayor incidencia (1:14) de malformaciones (craneales, cardiovasculares y relacionadas con las extremidades). En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales. En las mujeres en edad fértil, cualquier embarazo se debe excluir con certeza con las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo, antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4). Si, aun así, se produce un embarazo durante este período, se debe facilitar asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el niño asociados con el tratamiento. Lactancia El metotrexato se transfiere a la leche materna y puede producir toxicidad en niños en período de lactancia, por lo que el tratamiento está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Si el uso de metotrexato fuera necesario durante el período de lactancia, la lactancia se debe suspender antes del tratamiento. Fertilidad El metotrexato puede ser genotóxico, por lo que todas las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben acudir a un centro genético para una consulta, si es posible, ya antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento (ver las secciones 4.4 y 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Nordimet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Durante el tratamiento, pueden aparecer síntomas del sistema nervioso central (SNC), como fatiga y confusión. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas más graves del metotrexato incluyen supresión de médula ósea, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, acontecimientos tromboembólicos, choque anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson. Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) incluyen trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y pruebas de función hepática anómalas (por ejemplo, aumento de la alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, fatiga, mareos, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con frecuencia con eosinofilia, úlceras orales, diarrea, exantema, eritema y prurito. Las reacciones adversas más relevantes son la supresión del sistema hematopoyético y los trastornos gastrointestinales.Tabla de reacciones adversas Las frecuencias de esta tabla se definen a partir de la convención siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente. *Infecciones e infestaciones* Poco frecuentes: faringitis. Raras: infección (incluida la reactivación de una infección crónica inactiva), septicemia, conjuntivitis. *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)* Muy raras: linfoma (ver la "Descripción" a continuación). *Trastornos de la sangre y del sistema linfático* Frecuentes: leucopenia, anemia, trombocitopenia. Poco frecuentes: pancitopenia. Muy raros: agranulocitosis, evolución grave de la depresión de la médula ósea. No conocida: eosinofilia. *Trastornos del sistema inmunológico* Raros: reacciones alérgicas, choque anafiláctico, hipogammaglobulinemia. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición* Poco frecuentes: precipitación de diabetes mellitus. *Trastornos psiquiátricos* Poco frecuentes: depresión, confusión. Raros: alteraciones del estado de ánimo. *Trastornos del sistema nervioso* Frecuentes: cefalea, cansancio, somnolencia. Poco frecuentes: mareos. Muy raros: dolor, astenia muscular o parestesia en las extremidades, cambios en el sentido del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, meningitis aséptica aguda, parálisis. No conocida: encefalopatía/leucoencefalopatía. *Trastornos oculares* Raros: alteraciones visuales. Muy raros: alteración visual, retinopatía. *Trastornos cardíacos* Raros: pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico. *Trastornos vasculares* Raros: hipotensión, acontecimientos tromboembólicos. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* Frecuentes: neumonía, alveolitis / neumonitis intersticial, a menudo asociadas con eosinofilia. Los síntomas que indican lesiones pulmonares potencialmente graves (neumonitis intersticial) son: tos seca e improductiva, falta de aliento y fiebre. Raros: fibrosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis carinii,* falta de aliento y asma bronquial, derrame pleural. No conocida: epistaxis. *Trastornos gastrointestinales* Muy frecuentes: estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida del apetito, dolor abdominal. Frecuentes: úlceras bucales, diarrea. Poco frecuentes: úlceras y hemorragias gastrointestinales, enteritis, vómitos, pancreatitis. Raros: gingivitis. Muy raros: hematemesis, hematorrea, megacolon tóxico. *Trastornos hepatobiliares (ver sección 4.4)* Muy frecuentes: pruebas de función hepática anómalas (mayor ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina). Poco frecuentes: cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado, disminución de la albúmina sérica. Raros: hepatitis aguda. Muy raros: insuficiencia hepática. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo* Frecuentes: exantema, eritema, prurito. Poco frecuentes: fotosensibilización, pérdida de cabello, aumento de los nódulos reumatoides, úlceras cutáneas, herpes zóster, vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, urticaria. Raros: aumento de la pigmentación, acné, petequias, equimosis, vasculitis alérgica. Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de los cambios pigmentarios de las uñas, paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo* Poco frecuentes: artralgia, mialgia, osteoporosis. Raros: fracturas por sobrecarga. *Trastornos renales y urinarios* Poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vejiga, insuficiencia renal, trastornos de la micción. Raros: fallo renal, oliguria, anuria, trastornos electrolíticos. No conocida: proteinuria. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama* Poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vagina. Muy raros: pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, alteraciones de la menstruación, secreción vaginal. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* Raros: fiebre, trastornos de cicatrización. Desconocidos: astenia. Descripción de reacciones adversas seleccionadas Linfoma: se han notificado casos individuales de linfoma que remitieron una vez que se interrumpió el tratamiento con metotrexato. En un estudio reciente, no se pudo establecer que el tratamiento con metotrexato aumentara la incidencia de linfomas. La apariencia y el grado de intensidad de los efectos adversos dependen del nivel de dosis y la frecuencia de administración. Sin embargo, puesto que se pueden producir efectos adversos graves incluso a dosis bajas, es imprescindible que el médico realice un seguimiento regular de los pacientes a intervalos cortos. Solo se observaron reacciones cutáneas locales leves (como sensaciones de quemazón, eritema, hinchazón, decoloración, prurito, picazón intensa, dolor) con el uso por vía subcutánea, las cuales disminuyeron durante el tratamiento. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis** Síntomas de sobredosis Los efectos tóxicos adversos del metotrexato afectan principalmente al sistema hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras y hemorragias gastrointestinales. Algunos pacientes no mostraron signos de sobredosis. Se han notificado muertes debido a septicemia, choque séptico, insuficiencia renal y anemia aplásica. Tratamiento de sobredosis El folinato cálcico es un antídoto específico para neutralizar los efectos adversos tóxicos del metotrexato. En caso de sobredosis accidental, se debe administrar una dosis de folinato cálcico igual o superior a la dosis nociva de metotrexato por vía intravenosa o intramuscular en el plazo de 1 hora y se debe continuar la administración hasta que el nivel sérico de metotrexato sea inferior a 10^{-7} mol/l. En el caso de una sobredosis masiva, pueden ser requeridos hidratación y alcalinización urinaria para evitar la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. No se ha demostrado que la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal mejoren la eliminación de metotrexato. Se ha notificado un aclaramiento eficaz del metotrexato con la hemodiálisis intermitente aguda con el uso de un dializador de alto flujo. En pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica o psoriasis vulgar, la administración de ácido fólico o folínico puede recudir la toxicidad del metotrexato (síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa oral, pérdida de cabello y aumento de las enzimas hepáticas) (ver sección 4.5). Antes de usar medicamentos de ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B_{12}, puesto que el ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B_{12} existente, particularmente en adultos mayores de 50 años. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos del ácido fólico, código ATC: L01BA01. El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de agentes citotóxicos conocidos como *antimetabolitos*. Actúa por la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, por lo que inhibe la síntesis de ADN. Todavía no se ha aclarado si la eficacia del metotrexato, en el tratamiento de la psoriasis, la psoriasis artrítica y la poliartritis crónica, se debe a un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor y en qué medida un aumento inducido por el metotrexato en la concentración de adenosina extracelular en las zonas inflamadas contribuye a estos efectos. **5.2. Propiedades farmacocinéticas** Absorción Después de la administración oral, el metotrexato se absorbe por el tracto gastrointestinal. Cuando se administra a dosis bajas (de 7,5 mg/m^2 a 80 mg/m^2 de superficie corporal), el metotrexato presenta una biodisponibilidad media de aproximadamente el 70%, aunque es posible que existan variaciones entre sujetos y en el mismo sujeto (25-100%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 horas. Las administraciones por vía subcutánea, intravenosa e intramuscular demostraron una biodisponibilidad similar. Distribución Aproximadamente el 50% del metotrexato se une a las proteínas séricas. Después de distribuirse por los tejidos corporales, puede que se observen concentraciones elevadas, particularmente en el hígado, los riñones y el bazo, en forma de poliglutamatos, los cuales se pueden retener durante semanas o meses. Cuando se administra en dosis pequeñas, el metotrexato pasa a los líquidos corporales en cantidades mínimas; en dosis altas (300 mg/kg de peso corporal) se han determinado concentraciones de entre 4 y 7 µg/ml en los líquidos corporales. La semivida terminal media es de 6-7 horas y muestra una variación considerable (3-17 horas). La semivida puede llegar a cuadruplicar la duración normal en pacientes con terceros espacios (derrame pleural, ascitis). Biotransformación Aproximadamente el 10% del metotrexato administrado se metaboliza intrahepáticamente. El principal metabolito es el 7-hidroximetotrexato. Eliminación La excreción se produce, principalmente de forma inalterada, por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en los túbulos proximales. Aproximadamente un 5-20% del metotrexato y un 1-5% del 7-hidroximetotrexato se eliminan por medio de la bilis. Existe un marcado flujo sanguíneo enterohepático. En caso de insuficiencia renal, la eliminación se demora significativamente. Se desconoce la eliminación que queda afectada en caso de insuficiencia hepática. El metotrexato atraviesa la barrera placentaria en ratas y monos. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** Toxicidad crónica Los estudios de toxicidad crónica efectuados en ratones, ratas y perros mostraron efectos tóxicos en forma de lesiones gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad. Potencial mutagénico y carcinogénico Los estudios a largo plazo en ratas, ratones y hámsteres no mostraron ninguna evidencia de potencial tumorigénico del metotrexato. El metotrexato induce mutaciones génicas y cromosómicas, tanto in vitro como in vivo. Se sospecha un efecto mutagénico en humanos. Toxicología en la reproducción Se han observado efectos teratogénicos en cuatro especies (ratas, ratones, conejos y gatos). En monos Rhesus, no se produjeron malformaciones comparables a las de los humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes** Cloruro de sodio Hidróxido de sodio (para ajuste de pH) Agua para preparaciones inyectables **6.2. Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación** Conservar por debajo de 25°C. Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** Pluma precargada con una jeringa de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable colocada y un tapón de émbolo de goma de clorobutilo. Las plumas precargadas contienen 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 0,8 ml, 0,9 ml o 1 ml de solución inyectable. Cada envase contiene una pluma precargada y una torunda impregnada con alcohol y envases múltiples que contienen 4 (4 cajas con 1) y 6 (6 cajas con 1) plumas precargadas y torundas impregnadas con alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La manipulación y la eliminación deben ser consistentes con las de otros preparados citotóxicos de conformidad con los requisitos locales. Las mujeres embarazadas que formen parte del personal sanitario no deben manipular ni administrar el metotrexato. El metotrexato no debe entrar en contacto con la piel o las mucosas. En caso de contaminación, la zona afectada se debe enjuagar inmediatamente con agua abundante. Nordimet es de un solo uso y la solución sobrante se debe eliminar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Nordic Group BV Siriusdreef 22 2132 WT Hoofddorp Países Bajos **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/16/1124/001 EU/1/16/1124/002 EU/1/16/1124/003 EU/1/16/1124/004 EU/1/16/1124/005 EU/1/16/1124/006 EU/1/16/1124/007 EU/1/16/1124/008 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 18 de agosto 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida. **PRESENTACIÓN Y PRECIO**: Nordimet 15 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada CN 713710.8: PVP IVA 21,98€. Nordimet 17,5 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada CN 713711.5: PVP IVA 25,96€. Nordimet 20 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada CN 713712.2: PVP IVA 26,62€. Nordimet 22,5 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada CN 713713.9: PVP IVA 30,60€. Nordimet 25 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada CN 713714.6 PVP IVA 28,44€. La información detallada de este medicamento, está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (http://www.ema.europa.eu).

Hospitals

Abacavir Lamivudina Teva EFG
Ac. Zoledrónico Teva EFG
Bosentán Teva EFG ¡Nuevo!
Carboplatino Teva EFG
Caspofungina Tevagen EFG
Efavirenz Teva EFG
Entecavir Teva EFG
Epirubicina Teva EFG
Etoposido Teva EFG
Fludarabina Teva EFG
Folinato Cálcico Teva EFG
Imatinib Teva EFG
Lamivudina Teva Pharma EFG
Lamivudina/Zidovudina Teva EFG
Linezolid Teva EFG
Nevirapina Teva EFG
Oxaliplatino Teva EFG
Paclitaxel Teva EFG
Ribavirina Teva EFG
Riluzol Teva EFG
Sildenafilo Tevagen EFG
Temozolomida Teva EFG
Tenofovir Disoproxilo Teva EFG
Valganciclovir EFG
Voriconazol Teva EFG

EntecavirTeva EFG

¡¡¡Nuevo!!!

Tenofovir Disoproxilo Teva EFG

¡¡¡Nuevo!!!

Abacavir Lamivudina Teva EFG

Imatinib Teva EFG

Artículos Especiales

Sistemas cerrados desde la preparación hasta la administración de medicamentos peligrosos

Rev. OFIL 2018, 28;1:37-42

Fecha de recepción: 10/01/2018 - Fecha de aceptación: 15/01/2018

González-Haba Peña E[1], Gaspar Carreño M[2]
1 Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)
2 Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Grupo de Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Hospital Intermutual de Levante. Valencia (España)

RESUMEN
La exposición laboral a medicamentos y productos peligrosos (MPP) con propiedades carcinogénicas, mutagénicas, teratogénicas y/o tóxicas para la reproducción, debe ser una preocupación para los responsables del correcto uso de los medicamentos en el ámbito sanitario.
A pesar de que los fármacos antineoplásicos constituyen el grupo más importante de MPP, hay un gran número de medicamentos de otros grupos terapéuticos que presentan una toxicidad y unos riesgos similares a los medicamentos antitumorales. Por tanto el número de profesionales y áreas clínicas afectados por el problema es mucho mayor de lo considerado de forma habitual.
En este sentido, una de las causas más habituales de contaminación por MPP, es la utilización de agujas y sistemas de transferencia de medicamentos convencionales que favorecen la formación de aerosoles, la liberación de vapores o el goteo del medicamento, o la punción accidental, en las distintas fases de la preparación y administración.
Es por ello, que para garantizar la reducción en el nivel de exposición de los manipuladores hasta el nivel técnicamente más bajo posible se recomienda, además del uso de salas blancas con cabinas de seguridad biológica (CSB) y equipos de protección individual (EPI), el empleo de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM) tanto en la preparación como en la administración.
En España, así como en el resto de Europa no existe regulación específica sobre los SCTM. En nuestro país estos equipos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009, y clasificados en la clase IIa. Por ello es necesario avanzar en la evaluación y recomendaciones de uso de estos dispositivos.

Palabras clave: **Medicamento peligroso, sistema cerrado de transferencia de medicamentos, agentes antineoplásicos, preparación de medicamentos, administración, exposición ocupacional.**

Correspondencia:
Eva González-Haba Peña
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
(Servicio de Farmacia)
C/Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
Correo electrónico: eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org

Closed-system from the preparation to the administration of hazardous drugs

SUMMARY

Occupational exposure to drugs and hazardous products (MPP) with carcinogenic, mutagenic, teratogenic and/or toxic properties for reproduction is a concern of all professionals involved in their preparation and administration.

Although antineoplastic agents constitute the largest group of hazardous drugs (HDs), there are at present other very diverse categories of medications currently in use in our country that affect a wide range of health professions and clinical areas.

In this sense, one of the most common causes of contamination by MPP, is the use of needles and transfer systems of conventional medicines that favor the formation of aerosols, the release of vapors or the drip of the drug in the different phases of the preparation and administration.

For this reason, in order to guarantee the reduction in the level of exposure of the manipulators to the technically lowest possible level, in addition to the use of clean rooms with biological safety cabinets (BSC) and personal protective equipment (PPE), the use of closed systems both in the preparation and administration.

In Spain, as in the rest of Europe, there are no specific regulations regarding closed systems. They are usually considered as medical devices regulated under Royal Decree 1591/2009 and belonging to Class IIa devices. Therefore, it is necessary to advance in the evaluation and recommendations of these devices.

Key Words: **Hazardous drug, closed-system drug transfer device, antineoplastic agents, drug preparation, administration, occupational exposure.**

INTRODUCCIÓN

A pesar de que los fármacos antineoplásicos constituyen el grupo más importante de medicamentos y productos peligrosos (MPP), hay un gran número de medicamentos de otros grupos terapéuticos que presentan una toxicidad y unos riesgos similares a los medicamentos antitumorales, y por tanto el número de profesionales y áreas clínicas afectados por el problema es mucho mayor al considerado de forma habitual.

Una de las causas más habituales de contaminación por MPP, es la utilización de agujas y sistemas de transferencia de medicamentos convencionales que favorecen la formación de aerosoles, la liberación de vapores, el goteo del medicamento, o los accidentes por punción, en las distintas fases de la preparación y administración.

Es por ello, que para intentar reducir el nivel de exposición de los manipuladores se recomienda el empleo de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM) tanto en la preparación como en la administración de MPP.

Los SCTM son dispositivos en los que el MPP no entra en contacto con el medio externo, ni en la fase de preparación, ni en la fase de administración y son los sistemas recomendados y promovidos por diversos organismos internacionales de reconocido prestigio, organizaciones científicas y fabricantes para la preparación y administración de los MPP[1].

Exposición ocupacional a medicamentos y productos peligrosos (MPP)

En términos de exposición ocupacional, un MPP, se entiende como un agente que contiene algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un cierto tipo de riesgo para la salud del personal sanitario que va a manipularlo.

La peligrosidad de estos medicamentos se comprende según el riesgo químico, en concreto relacionado con la actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica y tóxica sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas, o por tratarse de un nuevo fármaco similar a otros con este tipo de riesgos (criterios peligrosidad NIOSH)[2].

En este sentido, a los MPP les son de aplicación las normas referentes a la protección de los trabajadores relacionadas con la exposición a agentes químicos (RD 374/2001)[3], agentes cancerígenos (RD 665/1997)[4] y los riesgos de exposición a agentes carcinogénicos o mutágenos durante el trabajo (Directiva 2004/37/CE)[5].

En España, la protección de los trabajadores frente a riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos está legislada por el RD 665/1997[4] y su posterior modificación por el RD 1124/2000[6] y el RD 349/2003[7]. En él, se recoge algunos aspectos citados en las normas internacionales como que "... en la medida en que sea técnicamente posible, el empresario evitará la utilización en el trabajo de agentes cancerígenos, en particular mediante su sustitución por una sustancia, un preparado o un procedimiento que, en condiciones normales de utilización, no sea peligroso …." (Artículo 4) o "En caso de que no sea técnicamente posible sustituir el agente cancerígeno. El empresario garantizará que la producción y utilización del mismo se lleven a cabo en un sistema cerrado" (Artículo 5, pto 2) y "Cuando la aplicación de un sistema cerrado no sea técnicamente posible, el empresario garantizará que el nivel de exposición de los trabajadores se reduzca a un valor tan bajo como sea técnicamente posible." (Artículo 5, pto 3).

Con posterioridad al RD 665/1997, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, ha publicado dos Notas Técnica de Prevención relacionadas con el tema –la NTP 740[8] y NTP 1051[9]– y el Documento Técnico sobre Medicamentos Peligrosos donde se presenta la relación de medicamentos clasificados como peligrosos de uso habitual en España, recomendaciones sobre su manipulación, las medidas de prevención asociadas y, en su caso, equipos de protección individual que se deben utilizar[10].

Dado que no han podido establecerse de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos, el posible riesgo laboral que supone su manipulación y las consecuencias derivadas, resulta imprescindible adoptar medidas que ayuden a reducir esta exposición y a garantizar unas condiciones óptimas de trabajo. En este sentido, la actividad más adecuada es la preventiva. Tal como queda establecido en el artículo 15 de la Ley de Protección de Riesgos Laborales LPRL[11] referente a los principios de la acción preventiva, la adopción de medidas de protección colectiva, tanto técnica como organizativa, debe anteponerse a la protección individual.

Además de la estructura de recursos humanos, con competencias y capacitación acreditadas, el manejo seguro de MPP requiere una estructura física apropiada. Es necesario disponer no solo de las principales medidas técnicas de prevención primaria, tales como instalaciones, salas blancas y

cabinas de seguridad biológica (CSB) y SCTM, sino también de medidas de prevención secundaria como los equipos de protección individual (EPI)[12]. No obstante, para prevenir los posibles efectos nocivos de una manipulación inadecuada de MPP, se considera clave aplicar las medidas organizativas de prevención primaria colectiva que deben incluir, como mínimo, la aplicación de una sistemática de trabajo apropiada, la validación de técnicas de manipulación específicas, el establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo que contemplen todas las fases de la manipulación de los MPP y limpieza de las instalaciones, así como las medidas de actuación frente a cualquier situación de riesgo excepcional.

Sistemas cerrados de transferencia de medicamentos

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

A su vez, el uso de estos sistemas se encuentra íntimamente relacionado con la práctica de seguridad promovida desde la Unión Europea para evitar pinchazos accidentales por utilización de dispositivos punzantes, tanto en la preparación como en la administración de los medicamentos (Directiva Europea 2010/32/UE)[13].

NIOSH, en la alerta del año 2004[2], define un dispositivo cerrado de transferencia de fármacos (*closed-system drug-transfer device*, CSTD) como un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de fármacos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo. La definición del NIOSH es la única que contempla la posibilidad de formación de vapores de un determinado fármaco. La definición de un CSTD también se aplica a la administración de tratamientos peligrosos.

La International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) recomienda el uso de SCTM durante la preparación y dispositivos de contención (antigoteo y herméticos) para la administración de fármacos citotóxicos, y distingue entre un sistema cerrado en el contexto de contaminación microbiológica y un sistema cerrado en el contexto de contaminación química y exposición laboral. Los estándares ISOPP para el manejo seguro de antineoplásicos coinciden en que la definición NIOSH es la más amplia y concreta, ya que en la reconstitución de MPP preocupa tanto la contaminación microbiológica como la exposición a fármacos de alto riesgo[14].

La NTP 1051[9], adaptando las definiciones que dan NIOSH[2] y la ISOPP[14] denominan SCTM a los dispositivos que impiden el intercambio de aire no filtrado o de contaminantes con el aire ambiente. Los SCTM comprenden tres partes necesarias para la elaboración de MPP: el punzón o protector que se acopla en el vial; el inyector o conector de jeringa que permite extraer la medicación del vial y el dispositivo de transferencia que permite la transferencia a la bolsa de infusión[15].

Con el uso de los SCTM durante el proceso de elaboración se evita la formación de aerosoles e idealmente vapores mediante diferentes sistemas que permiten igualar las presiones dentro y fuera del vial. Hay dos tipos de sistemas, los de filtración, que disponen de un filtro de aire hidrófobo que evita el incremento de la presión interna del vial, permitiendo el intercambio adecuado de aire durante el proceso de extracción de la medicación y los de barrera, que disponen de diferentes mecanismos (cámara de ecualización, doble aguja) que permiten igualar las presiones dentro y fuera del vial.

Es necesario que los SCTM se usen correctamente, y se cumplan los procedimientos de asepsia, para poder garantizar la estabilidad microbiológica del medicamento que se está manipulando.

La farmacopea de los Estados Unidos en su normativa de manipulación de fármacos peligrosos (USP 800), obliga a utilizar sistemas cerrados en la administración de fármacos peligrosos, y lo recomienda en la elaboración siempre que las formas farmacéuticas lo permitan[16].

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los SCTM en la minimización de la contaminación ambiental. No obstante, no se han establecido test específicos para evaluar los criterios que tienen que cumplir los sistemas cerrados[17-23].

El tipo de SCTM seleccionado es un elemento muy importante en la contaminación que se genera en la preparación. No obstante, no hay que olvidar que hay un conjunto de factores que también van a influir de manera muy importante: las instalaciones donde se realizan las preparaciones de MPP (salas limpias y CSB), el mantenimiento adecuado de las instalaciones, el entrenamiento del personal, el EPI, los protocolos de manipulación y los protocolos de descontaminación[24]. Por tanto, si queremos asegurar el nivel técnicamente más bajo posible, no podemos descuidar ninguno de estos aspectos[25].

La USP 800 reconoce la importancia de la realización de estudios de SCTM y no considerarlos simplemente como sistemas intercambiables[16]. En reconocimiento de esas diferencias NIOSH está actualmente desarrollando un protocolo con un marcador que le permita evaluar tanto a los sistemas cerrados de filtración como a los de barrera, sin que hasta la fecha esté disponible[26]. Por tanto, aunque en la NTP 1051 se cuestiona la utilidad de los SCTM que utilizan filtros de venteo por la posibilidad de no retener vapores, NIOSH está interesado en encontrar un marcador que presente características físico-químicas similares a los MPP. Afortunadamente, la mayor parte de los MPP no están en estado de vapor a la temperatura ambiente.

En Estados Unidos, la FDA tiene establecido el código de producto ONB (*optimal normal basis*) para los SCTM destinados a su aplicación intravascular y que define como los que en el ámbito sanitario permiten la reconstitución y transferencia de antineoplásicos y medicamentos peligrosos reduciendo la exposición del personal sanitario. Puede que un equipo sea ONB solamente para alguna de las fases de trabajo o para todas. En cuanto a la administración, no hay establecido específicamente un código que nos permita conocer el nivel de seguridad.

La FDA requiere que los dispositivos cumplan los siguientes criterios: hermético, antigoteo y que prevenga la contaminación microbiológica. Por el momento no se han establecido test específicos para evaluar dichos criterios, si bien se les pueden solicitar datos que avalen que su uso reduce la exposición del personal expuesto a los MPP.

En España estos equipos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009[23], y clasificados en la clase IIa.

A diferencia de lo que sucede en Estados Unidos, en nuestro país, como en el resto de la Comunidad Europea, no existe regulación específica sobre los sistemas cerrados, y por

tanto, en el caso de dispositivos que exclusivamente se comercializan y distribuyen en Europa desconocemos si se deberían utilizar en la manipulación y manejo de MPP.

Es importante comprender que no todos los sistemas de preparación y administración son igualmente capaces de proteger a los trabajadores de la exposición a MPP, de ahí la importancia de seleccionarlos de forma adecuada.

Contaminación ambiental por medicamentos peligrosos: de la preparación a la administración

A pesar de que varios estudios de contaminación de superficies han confirmado que la mayor exposición a MPP, como son por ejemplo los fármacos citostáticos, se produce durante la preparación de las mezclas en la cabina de seguridad biológica (CSB) y/o en las salas limpias[27,28], se ha puesto de manifiesto que en las zonas de administración también se pueden detectar concentraciones de estos fármacos. Es de esperar que el riesgo de exposición sea mayor durante la preparación, ya que, para conseguir las dosis individualizadas por paciente, se reconstituyen y/o diluyen los fármacos concentrados. No obstante, en la zona de administración la manipulación es menor, ya que habitualmente los fármacos llegan diluidos, pero también existe un potencial riesgo de exposición, además el nivel de protección es inferior que en las zonas de preparación.

Los profesionales sanitarios que trabajan elaborando estas mezclas tienen un alto nivel de protección tanto en relación a las medidas colectivas como son las instalaciones que utilizan durante la elaboración, como las medidas de protección individuales, como EPIs y los SCTM de preparación y administración de MPP. Dichos sistemas son críticos tanto para que los tratamientos lleguen a las zonas de administración libre de contaminantes, como para garantizar una administración segura.

Por tanto, es también necesario que durante la administración de los MPP se establezcan procedimientos que aseguren la menor exposición posible. Para ello es fundamental aplicar una sistemática de trabajo apropiada, que la preparación de la mezcla se realice de tal manera que quede lista para su administración sin requerir manipulación posterior y garantizando, además de la composición y estabilidad, la seguridad del personal que los prepara y que posteriormente los administra, así como la prevención de la contaminación ambiental.

Durante la administración existe riesgo de exposición accidental a estos medicamentos al purgar y desconectar las vías de infusión. En este sentido, la utilización de sistemas de contención para administración, evita de forma mecánica, tanto la transferencia de contaminación ambiental dentro del sistema, como la salida del medicamento de alto riesgo o concentraciones de vapor fuera del mismo.

En la fase de administración se debe asegurar que las conexiones entre las mezclas con MPP y la vía del paciente son estancas, reduciendo al máximo el riesgo de desconexiones accidentales, salpicaduras o eliminación de vapores al ambiente.

Aunque cada dispositivo tiene un diseño distinto, todos ellos se basan en proporcionar conexiones herméticas entre los componentes del sistema y en retener los posibles aerosoles o derrames en cámaras estancas diseñadas al efecto. En general se ofrecen como sistemas de varios componentes para las distintas operaciones, compatibles entre sí pero no siempre compatibles con dispositivos de otros sistemas o proveedores.

Administración de medicamentos peligrosos

1. Consideraciones generales

La evaluación de la seguridad durante la administración es un aspecto mucho menos estudiado que la seguridad en la preparación de MPP. Sería necesario realizar estudios que garanticen la seguridad con los diferentes tipos de sistemas cerrados de administración disponibles.

Habitualmente cuando se administra un esquema de quimioterapia se empieza con una pre-medicación que en ocasiones incluye hidratación, a continuación, los fármacos antineoplásicos y posteriormente suero limpio tras cada uno de los fármacos para asegurar que se administra la dosis completa de cada fármaco, para lavar la vía y proceder a una desconexión de seguridad al finalizarlo. El purgado de la línea de infusión del paciente también se debe realizar con suero limpio para minimizar el contacto directo con estos fármacos.

Aunque todos estos sistemas se han diseñado y se vienen específicamente utilizando para la quimioterapia, su uso se debería extender para la administración de MPP que, aunque se administren de forma única, debería procederse también por seguridad, a un purgado de la línea previa y posterior a la infusión del fármaco.

Independientemente del sistema de administración cerrado que se vaya a utilizar, la administración de estos fármacos se debería realizar con bombas de perfusión de flujo controlado, para que, tras la desconexión de la vía del paciente, no se produzcan goteos. Estos sistemas se conectan a la vía de paciente mediante conexiones luer-lock.

En cuanto a las características de los materiales de los sistemas de administración deben cumplir entre otros, el no contener látex ni DEHP (Di2-etilhexilftalato) en todo el dispositivo que está en contacto con la medicación, además debe asegurarse la compatibilidad de los materiales que lo componen con la medicación que va a ser administrada.

También debemos tener en cuenta que en el mercado hay bolsas y frascos de infusión que disponen de conexiones convencionales, y bolsas de infusión con conexiones luer que condicionan los diferentes sistemas cerrados de preparación y administración de MPP.

2. Modalidades de administración de medicamentos peligrosos.

En nuestro país tenemos disponible dos sistemas diferentes de administración de MPP: el sistema tipo árbol (Figura 1), y el sistema valvular, que consta de una única línea de infusión (Figura 2).

2.2. Sistemas tipo árbol

La elección de una arquitectura tipo "árbol" implica utilizar un dispositivo que tiene un trocar o punzón proximal para conectar una solución de mantenimiento y lavado y que dispone de varias conexiones valvulares en "Y", entre 2 y 4, donde se insertan las preparaciones. El punzón de la línea principal se conecta a un suero de lavado que permite limpiar la línea de infusión entre la administración de diferentes mezclas. Algunos de estos sistemas disponen de un adaptador para incorporar el sistema de infusión, y otros tienen el sistema de infusión ya incorporado.

Las premedicaciones o las soluciones de hidratación se conectan al punzón del árbol previo a la administración del tratamiento. Las distintas bolsas o frascos de infusión de MPP se conectan en las válvulas de seguridad del árbol. Es imprescindible que se dispensen desde el Servicio de Farmacia (SF) con una alargadera denominada línea secundaria, purgada con un suero limpio. Esta línea secundaria debe reunir una serie de características para que se pueda considerar segura:

Figura 1
Sistema árbol: en el lugar de administración se van conectando las bolsas al árbol y NUNCA se desconectan

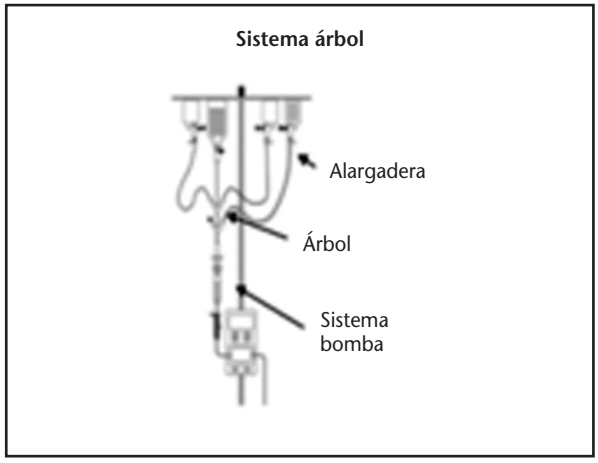
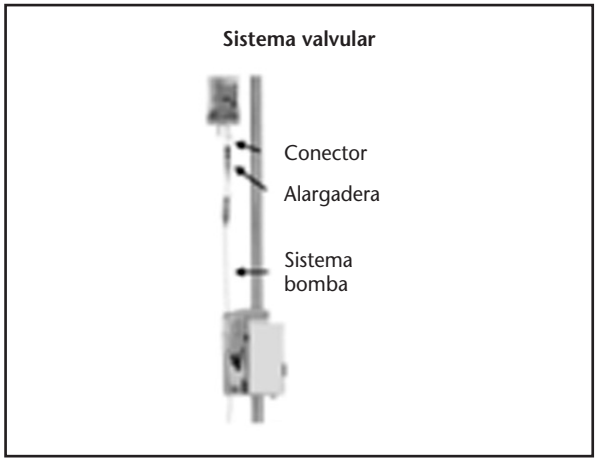


Figura 2
Sistema valvular: en el lugar de administración se van conectando y desconectando las diferentes bolsas



- Punzón que garantice la no salida de fluidos del interior de la bolsa hacia el exterior.

- Puerto para transferencia de fármaco con válvula bidireccional de seguridad, que garantice que no hay goteos del interior del contenedor hacia el exterior al desconectar la jeringa.

- Luer macho giratorio con válvula antirreflujo incorporada (evita efecto vasos comunicantes) y tapón hidrófobo que facilita el purgado, eliminando el aire y evitando el goteo. En el caso de que la válvula antirreflujo esté incorporada en el equipo o sistema de infusión, no será exigible que también lo esté en este luer macho

- Pinza (*clamp*) de seguridad para evitar la transferencia del fármaco hacia la zona de conexión con el árbol. Es muy importante que este sistema secundario salga pinzado, para minimizar que el fármaco pueda llegar a la zona de conexión.

Una vez están preparados todos los contenedores de los fármacos (frascos o bolsas de infusión) para un tratamiento, estas líneas se conectarán para ser administrados a través los puertos de conexión. Previo a la administración se abrirá la pinza (*clamp*) de la alargadera para permitir la infusión en el orden establecido de los diferentes fármacos.

A través del trocar proximal, donde está conectado el contenedor del suero limpio, se podrá realizar el lavado del sistema después de la administración de cada fármaco.

Ninguna de las bolsas o frascos de fármacos peligrosos debe ser desconectado de las válvulas de seguridad (a menos que se trate de árboles con conexiones secas), de modo que una vez finalizada la sesión se desecharán las bolsas o frascos vacíos con sus alargaderas, el sistema de árbol y el de infusión.

2.3. Sistemas valvulares

Los sistemas valvulares consisten en un sistema de administración de una única línea de infusión con un dispositivo que permite conectar una a una las diferentes mezclas que conforman el tratamiento del paciente mediante conexiones y desconexiones que deben ser seguras.

El MPP se envía elaborado desde el SF en una bolsa o frasco con un dispositivo que dispone de una válvula de seguridad, que no requiere alargadera, y por tanto que no es necesario purgar con suero.

Previo a la administración se conecta la bolsa o frasco al sistema de infusión que dispondrá de otro dispositivo con una válvula, con la que se podrá realizar la conexión macho-hembra. Habitualmente este dispositivo va unido a una alargadera, que se ha conectado previamente a un sistema de administración de bomba mediante su ajuste irreversible al punzón del sistema de infusión.

Dado que teóricamente este sistema permite hacer conexiones y desconexiones en un ámbito cerrado, una vez infundida la medicación de una bolsa o frasco, se desconecta y se desecha. A continuación, se conecta a través del dispositivo la siguiente medicación. De esta forma se administra tanto la pre-medicación, hidratación, los MPP y las soluciones de lavado.

Tanto la pre-medicación como los sueros de hidratación/lavado requerirán por tanto disponer del dispositivo que permite la conexión con el sistema de infusión.

2.4. Comparativa de sistemas árboles *versus* valvulares

Los sistemas de administración de árbol presentan como ventaja la seguridad en el proceso de administración, ya que no hay desconexiones que incrementen el riesgo de exposición a fármacos peligrosos como ocurre con los sistemas valvulares. No obstante, los árboles presentan como inconveniente el riesgo de derrames accidentales en caso de olvidos al pinzar el sistema secundario. Los que utilizan en la preparación sistemas diseñados para minimizar la contaminación química es más probable que lleguen a la zona de administración con menor nivel de contaminación. Los sistemas valvulares son más sencillos e intuitivos, pero hay pocos estudios que evalúen su seguridad. Sabemos que los que utilizan válvulas de seguridad que no están diseñadas para contener la contaminación química (sistema valvular Texium®, ChemoCLAVE®)[29], producen contaminación en los puntos críticos en la desconexión.

CONCLUSIONES

Para garantizar la reducción en el nivel de exposición de los manipuladores de MPP hasta el nivel técnicamente más bajo posible es necesario el empleo de SCTM tanto en la preparación como en la administración, de ahí la importancia de seleccionarlos de forma adecuada.

En España, así como en el resto de Europa no existe regulación específica sobre los SCTM, por lo que es necesario avanzar en la evaluación y recomendaciones de estos dispositivos, así como en el establecimiento de los test específicos que permitan evaluar los criterios que tienen que cumplir dichos SCTM.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Herreros JM, Cercós Lletí AC, Gaspar Carreño ML, González-Haba Peña E, Márquez Peiró J, Pernía López MS. Estructura para la manipulación segura de Medicamentos Peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. En: Medicamentos Peligrosos. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH. 2016.
2. Howard J. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Publication Number 2004-165. Cincinnati: The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH); 2004.
3. Real Decreto 374/2001, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. (BOE núm. 104, de 1-05-2001).
4. Real Decreto 665/1997, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. (BOE núm. 124, 24/05/1997).
5. Directiva 2004/37/CE del parlamento europeo y del consejo relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. (DOUE núm. 158, de 30-04-2004).
6. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. (BOE núm. 145, 17/06/2000).
7. Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. (BOE núm. 82 de 5 de abril de 2003).
8. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG, Galisteo Manzanares M. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo. 2006.
9. Guardino Solá, X. NTP 1051 Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo. 2015.
10. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Barcelona, septiembre 2016.
11. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE de 10 de noviembre de 1995.
12. Real Decreto 1407/1992, de 20 de noviembre, por el que se regulan las condiciones para la comercialización y libre circulación intracomunitaria de los equipos de protección individual. (BOE núm. 311, de 28 de diciembre de 1992).
13. Directiva 2010/32/UE del Consejo, que aplica el acuerdo marco para la prevención de las lesiones causadas por instrumentos cortantes y punzantes en el sector hospitalario y sanitario. (DOUE núm. 134, 1-06-2010).
14. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2007;13 Suppl:1-81.
15. González-Haba E, Manrique-Rodríguez S, Herranz A, Casado C, Sánchez MN, Sanjurjo M. Evaluation and selection of closed-systems for safe cytostatics handling. Eur J Clin Pharm. 17(4):279-88.
16. General Chapter 800 Hazardous Drugs: Handling in Healthcare Settings [Internet]. 2016 [accedido 5 Enero 2018]. Disponible en: http://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare.
17. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. Am J Health Syst Pharm. 2003;60:2314-20.
18. Spivey S, Connor T. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. Hosp Pharm. 2003;38:135-9.
19. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:1736-44.
20. Nygren O, Olofsson E, Johansson L. Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. Ann Occup Hyg. 2008;52:95-8.
21. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2010;16:19-25.
22. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2011;17:39-48.
23. Clark BA, Sessink PJM. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. J Oncol Pharm Pract. 2013; 19:99-104.
24. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. Ann Occup Hyg. 2013;57(2):251-60.
25. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. Eur J Hosp Pharm. 2015;22(6):333-41.
26. NIOSH. A Performance Test Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs [Internet]. 2017 [accedido último acceso 5 Enero 2018]. Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/pdfs/performancetestprotocolclosedsystemtransferdevices.pdf.
27. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. Int Arch Occup Environ Health. 2005;78(5):403-12.
28. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. [Exposure to cytotoxic drugs among health care professionals]. Farm Hosp. 2012; 36(5):368-73.
29. González-Haba Peña E, Manrique Rodríguez S, Herranz Alonso AM, Pérez Castán P, Moreno Gálvez M, Iglesias Peinado I, et al. Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. Farm Hosp. 2016;40(6):496-503.

abbvie

LA INNOVACIÓN
Y LA CIENCIA,
NUESTRA PASIÓN.
MEJORAR LA SALUD
DE LAS PERSONAS,
NUESTRA RAZÓN
DE SER.

AbbVie nace como una compañía biofarmacéutica de vanguardia que aúna el espíritu innovador de la biotecnología con la solidez de una compañía farmacéutica.

La pasión impulsa nuestra ciencia, permitiéndonos desarrollar nuevos tratamientos capaces de mejorar la salud de las personas.

Porque cada vida es importante, trabajamos para estar a la altura.

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN.
POSIBILIDADES.

Equipos de protección individual para el manejo de medicamentos peligrosos

Rev. OFIL 2018, 28;1:44-x

Fecha de recepción: 30/11/2017 - Fecha de aceptación: 06/12/2017

Gaspar Carreño M[1], Márquez Peiró JF[2], Achau Muñoz R[1]
1 Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. Valencia (España)
2 Servicio de Farmacia. Hospital Vithas Perpetuo Internacional. Alicante (España)

RESUMEN
Los equipos de protección individual (EPI) están destinados a la protección del trabajador de riesgos que puedan amenazar su seguridad, debiendo considerarse el último recurso o barrera de protección entre el trabajador y el riesgo. Por ello, su utilización se deberá realizar cuando la implantación de medidas de protección colectiva o prevención primaria, no garanticen la suficiente limitación de riesgos para la seguridad de los trabajadores, como es el caso de la manipulación de medicamentos peligrosos en el ámbito sanitario.
En el presente artículo, se recogen las exigencias mínimas de seguridad relacionadas con la utilización de los EPI por el personal sanitario en el manejo de medicamentos peligrosos, recogidas en la legislación española y directrices europeas. Así mismo, también se contemplan las recomendaciones de los organismos relacionados con la salud laboral, para realizar una adecuada selección de los equipos de protección individual, recogiendo, para cada tipo de EPI, las condiciones de utilización, y las especificaciones técnicas y de calidad que deben cumplir para asegurar la adecuada protección del personal encargado del manejo de medicamentos peligrosos.

Palabras clave: **Equipo protección individual, trabajadores sanitarios, medicamento, peligroso, salud laboral.**

Personal protective equipment for the handling of hazardous drugs

SUMMARY
Personal protective equipment is aimed to protect employees from risks threatening their safety. They should be considered as the last barrier or protection resource between the employee and the risk. Because of that, they must be used only when collective protection measures or primary prevention cannot warranty risk minimization for the safety of workers. Such is the case of hazardous drugs manipulation in the health system.
The present paper gathers the minimum safety requirements related to the personal protective equipment use by the sanitary staff when manipulating hazardous drugs, according to Spanish and European legislations. In addition, working health institutions advices are also considered in order to select the proper personal protective equipment, as long as the use instructions, technical and quality specifications required for each one to accomplish the protection of employees manipulating hazardous drugs.

Key Words: **Personal protective equipment, health personnel, drug, hazardous, occupational health.**

Correspondencia:
Marisa Gaspar Carreño
Hospital Intermutual de Levante
(Servicio de Farmacia)
Autovía CV-35 Valencia a Ademuz Km 11,7 - Salida nº 12
46184 San Antonio de Benagéber (Valencia)
Correo electrónico: mgaspar@hilevante.com

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS

Medidas de protección individual

El artículo 40.2 de la Constitución Española[1] encomienda a los poderes públicos, como uno de los principios rectores de la política social y económica, velar por la seguridad e higiene en el trabajo. Este mandato constitucional conlleva la necesidad de desarrollar una política de protección de la salud de los trabajadores mediante la prevención de los riesgos derivados de su trabajo y encuentra en la Ley de Prevención de Riesgos Laborales[2] su pilar fundamental. En Latinoamérica, en países como Costa Rica en el artículo 38 de la Ley General de Sanidad[3], así como en su Reglamento sobre gestión de desechos infecto-contagiosos, refiere que es función esencial del Estado velar por la protección de la salud de la población[4].

En cumplimiento del deber de protección, el empresario deberá garantizar la seguridad y la salud de los trabajadores a su servicio en todos los aspectos relacionados con el trabajo. El empresario deberá realizar una evaluación de los riesgos para la seguridad y salud de los trabajadores. Si esta pusiera de manifiesto situaciones de riesgo, el empresario realizará aquellas actividades preventivas necesarias para eliminar o reducir y controlar tales riesgos.

En este sentido, deberá proporcionar a sus trabajadores equipos de protección individual (EPI) adecuados para el desempeño de sus funciones y velar por el uso efectivo de los mismos cuando, por la naturaleza de los trabajos realizados, sean necesarios. Los EPI deberán utilizarse cuando los riesgos no se puedan evitar, o no puedan limitarse suficientemente por medios técnicos de protección colectiva o mediante medidas o procedimientos de organización del trabajo.

Marco legislativo para los equipos de protección individual

Un EPI es cualquier equipo destinado a ser llevado o sujetado por el trabajador para que lo proteja de uno o más riesgos que puedan amenazar su seguridad y/o salud, así como cualquier complemento destinado al mismo fin.

En Europa, los EPI se regulan siguiendo los objetivos de la legislación del nuevo enfoque, y, por tanto, se quiere con estas normativas garantizar la seguridad de los productos, y al mismo tiempo, asegurar el libre comercio.

Las directivas que siguen este modelo legislativo tienen como características:

- Definición de requisitos esenciales, o aspectos imprescindibles de obligado cumplimiento. No son iguales para todos los EPI, sino que dependen del tipo del que se trate. En el anexo II del RD 1407/1992[5] y del Reglamento 2016/425[6], se establecen las exigencias esenciales de sanidad y seguridad que deben cumplir los EPI, tanto los requisitos de alcance general, las exigencias complementarias comunes a varios tipos o clases de EPI y las exigencias complementarias específicas de los riesgos que hay que prevenir. En este sentido, en el punto 3.10 se establecen las exigencias complementarias específicas que deben cumplir los EPI para la protección contra sustancias peligrosas y agentes infecciosos.

- Referencia a normas técnicas, elaboradas por organismos de normalización, que tratan sobre los procedimientos de fabricación, y otros aspectos. No son de obligado cumplimiento, pero son unas guías para alcanzar los requisitos esenciales. Las que desarrollan los requisitos esenciales o requisitos derivados de los mismos, se denominan normas armonizadas y aunque no dejan de ser voluntarias, si se siguen, se asegura el cumplimiento de los requisitos esenciales. En cada tipo de EPI existirán diferentes normas técnicas que es importante conocer si cumplen o no, en la evaluación y selección.

- Flexibilidad en procedimientos de evaluación, distinto según el riesgo para la salud que conlleve un fallo en el EPI. Esto obliga a clasificar los EPI en categorías (RD 1407/1992)[5]:

✓ Categoría I: corresponde a los EPI destinados a proteger contra riesgos mínimos cuyos efectos, cuando sean graduales, puedan ser percibidos a tiempo y sin peligro.

✓ Categoría II: EPI que no se incluyan en la categoría I y III.

✓ Categoría III: equipos destinados a proteger contra riesgos de consecuencias graves, mortales o irreversibles sin que el usuario pueda descubrir a tiempo su efecto inmediato. A esta categoría pertenecen, por ejemplo, los EPI que solo brinden una protección limitada en el tiempo contra las agresiones químicas. Es el caso de los EPI utilizados para la manipulación de medicamentos peligrosos (MP).

- Evaluación desvinculada de las autoridades, ya que los organismos que evalúan la conformidad con los requisitos esenciales son los organismos notificados (ON).

- Reconocimiento mutuo de las evaluaciones de los ON por todos los estados miembros y como consecuencia, libre circulación de los productos que ostenten el marcado CE.

En la Unión Europea, existe un doble marco normativo, para garantizar la calidad y seguridad de los EPI. Por una parte, tenemos el Real Decreto 773/1997[7], sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de EPI, transposición del ordenamiento jurídico español de la Directiva Comunitaria 85/656/CEE[7], y en el que se basó el Instituto Nacional de Salud e Higiene en el Trabajo (INSHT) para la publicación de la Guía Técnica para la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual[8].

Por otra parte, tenemos la Directiva 89/686/CEE del Consejo[9], sobre aproximación de las legislaciones de los Estado miembros relativas a los EPI, transpuesta en España a través del Real Decreto 1407/1992[5], por el que se regulan las condiciones para la comercialización y libre circulación intracomunitaria de los EPI. Esta directiva, ha sido derogada por el Reglamento 216/425 del Parlamento Europeo y del Consejo[6], relativo a los EPI, que será de aplicación en su mayor parte a partir del 21 de abril de 2018. Este nuevo reglamento establece los requisitos sobre el diseño y fabricación de los EPI que vayan a comercializarse, para garantizar la protección de la salud y la seguridad de los usuarios, y establecer las normas relativas a la libre circulación de EPI en la Unión Europea. De esta forma se establecen normas claras y detalladas que no dan margen a una transposición divergente por parte de los Estados miembros.

De acuerdo con este Reglamento, se presumirá que los EPI que son conformes con normas armonizadas o parte de estas, cuyas referencias se han publicado en el Diario Oficial de la Unión Europea, son conformes con los requisitos esenciales de salud y seguridad que se definen en el Anexo II del Reglamento[6].

El fabricante es responsable de evaluar el EPI frente a los requisitos esenciales y ha de tener en cuenta en el pro-

ceso de diseño, tanto el uso previsto, como el uso previsible. Los procedimientos de evaluación de conformidad que deben seguirse respecto a cada categoría de riesgos, se definen en el Reglamento 216/425[6]. Además, en el caso de los EPI utilizados en la manipulación de MP, al ser de categoría III, de acuerdo con el Anexo I del Reglamento 216/425[6], se debe realizar un examen UE de tipo (parte de procedimiento de evaluación de la conformidad mediante la cual un organismo notificado (ON) examina el diseño técnico de un EPI, verifica y certifica que dicho diseño técnico cumple los requisitos del Reglamento que le son aplicables), y cualquiera de las dos opciones siguientes:

- Conformidad con el tipo basada en el control interno de la producción, más un control supervisado de producto a intervalos aleatorios. Se efectúa con la evaluación de la adecuación del diseño técnico del EPI mediante el examen de la documentación técnica, además de realizar los exámenes pertinentes a un ejemplar representativo de la producción prevista del EPI completo.

- Conformidad con el tipo basada en el aseguramiento de la calidad del proceso de producción. El fabricante debe cumplir las siguientes obligaciones: 1) Elaborar una documentación técnica donde garantiza y declara, que el EPI en cuestión es conforme con el tipo descrito en el certificado de examen UE de tipo. 2) Toma todas las medidas necesarias para que el proceso de fabricación y su supervisión garanticen la conformidad del EPI fabricado con el tipo descrito en el certificado de examen UE de tipo y con los requisitos aplicables del presente Reglamento. 3) Acompañar el marcado CE en cada EPI y su declaración UE de conformidad.

El plazo de validez del nuevo certificado expedido y, en su caso, del certificado renovado no excederá de cinco años. Es obligatorio la presentación de la Declaración UE de conformidad en cada uno de los EPI, o bien incluir una página web en el folleto informativo donde se pueda encontrar la misma. Esta documentación estará a disposición de las autoridades nacionales durante un período de diez años a partir de la introducción del EPI en el mercado.

Los equipos destinados a usarse como EPI y como producto sanitario (PS), se denominan productos de uso dual. Por ello, están sujetos en cuanto a su diseño y fabricación a los requisitos legales de la Directiva 89/686/CEE[9], transpuesta al ordenamiento español por el Real Decreto 1407/1992[5]. Como PS, tienen el fin de prevenir una enfermedad en el paciente por transmisión al mismo de agentes biológicos portados por él deben cumplir además con las disposiciones relativas a la comercialización de PS (Directiva 93/42/CEE[10], modificada por la Directiva 2007/47/CE[11], hasta la entrada en vigor de los nuevos Reglamentos sobre PS. A nivel nacional, el contenido de estas Directivas, está recogido, en el Real Decreto 1591/2009[12], por el que se regulan los productos sanitarios (aún en vigor)).

SELECCIÓN DE EQUIPOS DE PROTECCIÓN

En el artículo 6 del Real Decreto 773/1997[7], se establecen las actuaciones que deben llevarse a cabo para la elección de los equipos de protección individual, y que se representan de manera esquemática en la Guía Técnica para la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual del INSHT (Figura 1)[8].

Así, en la manipulación de MP, deben utilizarse EPI que permitan una protección eficaz frente a los riesgos que motivan su uso, sin suponer por sí mismos un riesgo adicional ni molestias innecesarias. Se recomienda llevar a cabo el siguiente decálogo de actuaciones previas para elegir el EPI adecuado:

1. Analizar y evaluar los riesgos existentes que no pueden evitarse con los medios de prevención primaria cuando se manipulan MP, según las características del trabajo.
2. Identificar las vías de exposición principales y excepcionales de potencial contaminación para los manipuladores en cada tarea específica.
3. Identificar las condiciones del lugar de trabajo donde puede ocurrir la exposición a MP y las condiciones relativas al desarrollo de cada tarea específica.
4. Definir las características que deberán reunir los EPI para garantizar su función.
5. Comparar los productos existentes en el mercado.
6. Comprobar que cumplen con el marcado CE, con la especificación de producto sanitario si así se requiere, y con las normas técnicas armonizadas exigibles.
7. Comprobar que cumplen con normas de calidad adicionales recomendadas.
8. Establecer las condiciones de uso para evitar riesgos por utilización incorrecta.
9. Verificar las condiciones anatómicas, para lo cual se considera imprescindible la participación de los manipuladores para comprobar la comodidad, el ajuste y las preferencias personales; en concreto, la talla y el diseño para que se adapte correctamente con los ajustes necesarios.
10. Las condiciones fisiológicas y el estado de salud del trabajador, con especial atención a la sensibilidad de determinados trabajadores a materiales y a las características fisiológicas particulares de ellos.

Aplicando estas actuaciones al manejo de MP podemos observar que existe riesgo de exposición en cualquiera de las fases en las que se manipula o entra en contacto con el medicamento y/o sus residuos, ya sea en la recepción de los medicamentos en el almacén de farmacia, como durante el almacenamiento, preparación, distribución interna, administración, y/o gestión de residuos y excretas. La exposición se puede producir cuando se generan aerosoles y/o polvo en suspensión durante estas fases, al limpiar líquidos derramados o por contacto con superficies contaminadas. En el resto de los casos se deben utilizar EPI para prevenir la exposición. Atendiendo a esto, se deben utilizar EPI que eviten la exposición por estas vías, como protección respiratoria, protección ocular, ropa de protección y guantes (Tabla 1).

No todas las actividades presentan el mismo riesgo de exposición, siendo necesario conocer no solo la naturaleza de la exposición, sino también su magnitud. Se tendrá que tener en cuenta las características del trabajo y las del trabajador. Así, por ejemplo, el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)[13] establece los siguientes EPI para determinadas actividades en las que existe riesgo de exposición a MP. Estas recomendaciones del EPI a utilizar, han sido recogidas en el Documento Técnico 87.1:16, Medicamentos Peligrosos, medidas de prevención para su preparación y administración[14], del INSHT, y en la Monografía de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Medicamentos peligrosos, que edita la SEFH[15] (Tabla 2).

Figura 1
Elección de los equipos de protección individual[8]

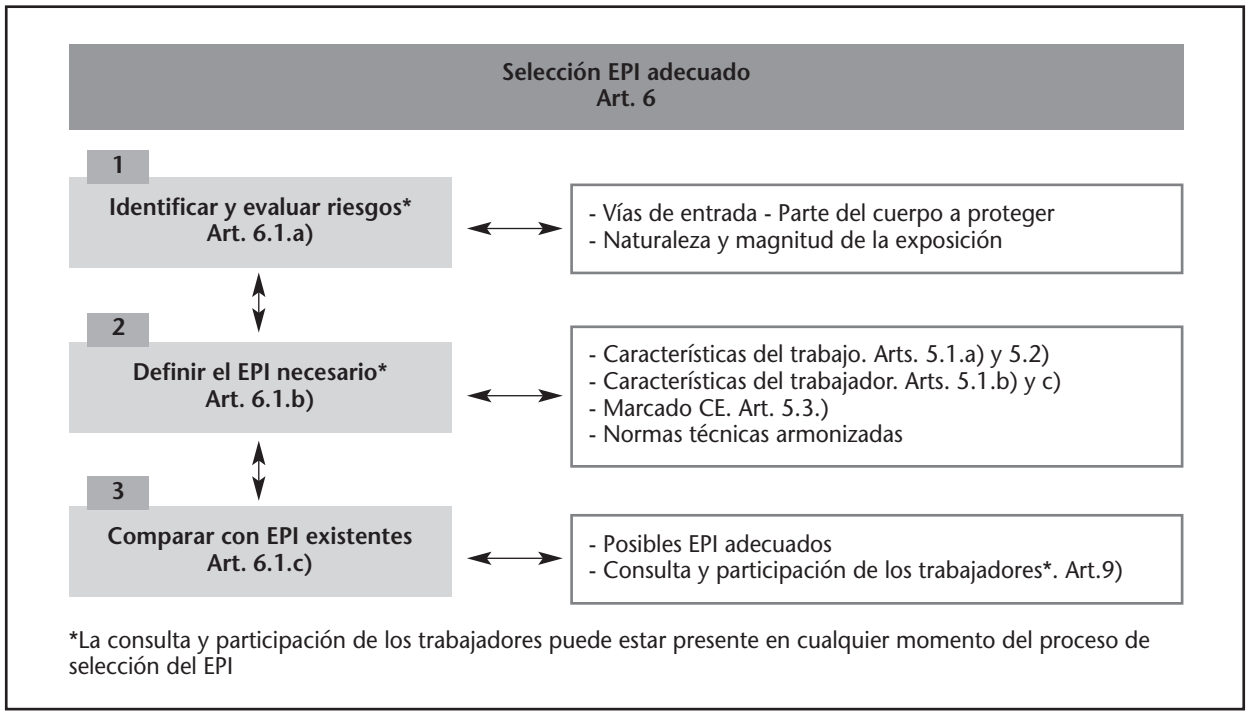


Tabla 1
Situaciones básicas de potencial exposición ocupacional por manipulación de medicamentos peligrosos

Vía de entrada	Tipo de protección	Equipo a utilizar
Inhalación de aerosoles	Protección respiratoria	Mascarilla
Contacto directo o indirecto de la piel	Protección dérmica	Guantes, ropa y calzado
Contacto ocular directo o indirecto	Protección ocular	Gafas

Es de interés mencionar que en el Anexo D de la USP 800[16] (http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf) se da por válido para las preparaciones no estériles de MP tanto el uso de de CSB Clase I como de CVE (*containiment ventilated enclosure*). Estos CVE quedan definidos en la USP como recintos o contenedores cerrados total o parcialmente que utilizan principios de ventilación para capturar, contener y eliminar los contaminantes e impedir su liberación al ambiente de trabajo.

Una vez identificados estos aspectos, es necesario seleccionar el EPI a adquirir entre todos los disponibles en el mercado. Para ello, inicialmente debemos asegurarnos que cumplen con los requisitos legales básicos de acuerdo a la categoría del EPI, así como las normas técnicas que cumplen para cada tipo específico de EPI como criterio adicional de calidad del producto. En el caso de productos de uso dual, estos deben haberse sometido también al procedimiento de evaluación de la conformidad apropiado como producto sanitario.

Una vez comprobado esto, se debe seleccionar el producto a adquirir atendiendo a otros criterios como puede ser el coste, proveedor, cantidad mínima de compra, etc., y siempre de forma consensuada o con la validación de los profesionales que van a utilizar el EPI. De esta forma el EPI será aceptado y usado de manera efectiva.

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS Y DE CALIDAD DE LOS EQUIPOS DE PROTECCIÓN

1. Guantes de protección

Objetivo

Las manos son la parte del cuerpo que suele entrar en contacto con mayor frecuencia con salpicaduras u objetos potencialmente contaminados. Los guantes son EPI que tienen como objetivo la protección del manipulador evitando la exposición al MP a través de su piel. Pueden cubrir parcialmente el antebrazo y el brazo.

Condiciones de utilización

- Se deben utilizar en todas las actividades en las que se entre en contacto con un MP o con objetos potencialmente contaminados (Tabla 2).

- En el caso de que se vaya a entrar en contacto con el paciente, se utilizarán guantes clasificados como guantes médicos.

- En función de la actividad a realizar se utilizarán guantes estériles o no estériles.

- Uso obligado en todos los procesos de manipulación de MP, aunque en la recepción, la dispensación, el transporte y la manipulación de contenedores de residuos no es necesario que los guantes de protección sean estériles.

- En el manejo de MP, emplear doble par o un solo par de guantes según lo indicado para cada actividad (Tabla 2), y siempre doble par de guantes cuando no cumplan la certificación ASTM D6978 – 05(2013)[17], tan solo la UNE-EN 16523-1:2015[18]. El NIOSH recomienda usar doble guante en las actividades de mayor riesgo, como en la preparación de medicamentos[13].

- Uso obligado de guantes estériles en la elaboración de MP estériles en cabina de seguridad biológica (CSB). El primer par de guantes se incorporará en la esclusa (antes de entrar en la sala de elaboración) y el segundo una vez sentado frente a la CSB.

- El manipulador deberá realizar una inspección visual de los guantes antes de usarlos para asegurarse de que no tienen defectos.

- Colocación de los guantes según técnica aséptica, el primer par por debajo de la manga de la bata/mono y el segundo por encima de estos.

- Evitar el contacto de las manos protegidas por los guantes con la cara, la boca, la nariz y el cabello durante la manipulación de MP.

- Frecuencia de recambio. En condiciones normales de trabajo, se cambiarán siempre que se contaminen, se rompan o deterioren, al finalizar el procedimiento o al atender a otro paciente. Durante la preparación, como medida de precaución se recomienda su recambio cada 30 minutos. En caso de MP muy lipófilos, se cambiarán inmediatamente después de cada preparación, también, si el guante es de látex, si se ha trabajado con carmustina o tiotepa, por su menor resistencia a la permeación.

- El personal no puede salir de la sala de elaboración con los guantes puestos. Llegado el momento, el orden de retirada será: guante, bata/mono y guante. Se desecharán en un contenedor de residuos del grupo IV.

- Lavado de manos con jabón antimicrobiano en lugar de soluciones hidroalcohólicas, con objeto de facilitar el arrastre de posibles MP que hayan podido permear el guante, sobre todo en el lavado aséptico tras manipulación. Como referencia básica para la higiene de manos se pueden consultar las recomendaciones técnicas descritas por la OMS[19].

Especificaciones técnicas y de calidad

En la selección de guantes desechables para la manipulación de MP se debe incluir el marcado CE como EPI y, en aquellas situaciones en las que se va a estar en contacto con el paciente, el marcado CE como PS (producto de uso dual).

Se recomienda utilizar guantes sintéticos (nitrilo, poliuretano, neopreno), que no sean alergénicos (con una concentración baja de proteínas, máximo 30 µg/g de guante), y libres de polvo, ya que el polvo incrementa la cantidad de partículas en la sala de elaboración y CSB, que en caso de manipular MP pueden adsorber posibles partículas aerosolizadas, aumentando el riesgo de absorción en caso de exposición. Los guantes de vinilo están desestimados porque su permeabilidad es más alta que la de los otros materiales.

Para una adecuada protección del manipulador, se requiere que el material del que está hecho el guante sea "impermeable". No obstante, la permeación frente a productos químicos está limitada en el tiempo y es dependiente de la sustancia química con la que se entra en contacto. La medida de esta resistencia relativa, se expresa en minutos a través del parámetro Breakthrough Time o Tiempo de Paso, que se expresa como el tiempo en minutos tras el cual se detecta el inicio del proceso de permeación, y que caracteriza la resistencia de un material frente a una determinada sustancia. La combinación de los parámetros tiempo de paso y tasa de permeabilidad máxima permite establecer un índice de paso (o índice de permeabilidad) que ayuda a establecer el grado de protección que ofrece el guante en una escala que va desde la clase 1 a la clase 6, siendo la clase 6 la mayor de capacidad de protección. El índice de permeabilidad no depende solo del material del que está fabricado el guante, sino que intervienen otros factores como las características del fármaco, el espesor del guante y el tiempo de contacto con el fármaco, entre otros.

La tasa de permeabilidad máxima es el límite máximo permitido de permeabilidad por superficie y tiempo de una sustancia a través de un material.

Para que un guante se certifique como guante de protección química, debe alcanzar al menos, un tiempo de paso correspondiente a clase 2, con tres productos de una lista que incluye la norma EN correspondiente. Si no se alcanza esta situación, pero sí se cumplen los requisitos de la norma UNE-EN 374-2:2016[20], que permite determinar la resistencia a la penetración por productos químicos y/o microorganismos de un material poroso, serán considerados como guantes de baja protección química. En la figura 2 se muestran los principales pictogramas para los guantes.

Aunque el grosor del guante, puede variar según el material, se recomienda un mínimo de 0,3 mm, y un límite máximo de permeabilidad de 1 µg/cm^2 por minuto. No obstante, la American Society for Testing and Materials (ASTM) estableció en abril de 2006 el estándar ASTM D6978 - 05(2013)[17], específico para fármacos antineoplásicos, con un límite máximo de permeabilidad permitido de 0,01 µg/cm^2 por minuto, cien veces inferior al establecido en la norma UNE-EN 16523-1:2015[18]. Los guantes que cumplen la norma americana son calificados como "guantes para citostáticos". Este tipo de guantes es el recomendado para el manejo de medicamentos citotóxicos, y, por ende, a todos los MP. No obstante, como valor añadido, los fabricantes pueden presentar estudios por laboratorio homologados, de permeación a citostáticos u otros MP, aportando esta información como un aspecto de calidad de su guante.

Para guantes médicos, la nueva norma europea UNE-EN 455-2:2015[21], determina como control de estanqueidad, un nivel mínimo de calidad aceptable (AQL, *acceptable quality limit*) de 1,5 en el control estadístico de producción por lotes. Dado que en el mercado español hay fabricantes que ofrecen un nivel de control AQL de 0,65, se recomienda que en la selección de guantes para manipular MP se considere este parámetro como requisito de calidad adicional.

Figura 2
Pictogramas y Normas EN para guantes de protección química[29-31]

Protección química	UNE-EN 374-3: 2004 ABC	Baja protección química	UNE-EN 374-3: 2004

En los guantes de protección química, las letras que acompañan al pictograma (ABC) indican las sustancias ensayadas con las que se ha conseguido un índice de permeación superior a 2

Certificaciones recomendadas

- Marcado CE.
- Certificado como EPI de categoría III.
- Certificado de producto sanitario (si procede). De clase I para los guantes de examen o de clase IIa para los guantes quirúrgicos.
- Normas técnicas:

✓ UNE-EN 420:2004+A1:2010[22] - Guantes de protección. Requisitos generales y métodos de ensayo.

✓ UNE-EN ISO 374-1:2016[23] - Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos. Parte 1: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos químicos. (ISO 374-1:2016).

✓ UNE-EN 374-2:2016[20] - Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos. Parte 2: Determinación de la resistencia a la penetración.

✓ UNE-EN 16523-1:2015[18] - Determinación de la resistencia de los materiales a la permeabilidad de los productos químicos. Parte 1: Permeabilidad por un producto químico líquido en condiciones de contacto continuo.

✓ UNE-EN 455:2010. Guantes médicos para un solo uso (guantes quirúrgicos, guantes para exploración/procedimiento y guantes médicos de puño largo). Destinados a uso médico para proteger al paciente y al usuario de una contaminación cruzada. Parte 1[24] (Requisitos y ensayos para determinar la ausencia de agujeros). Parte 2[25] (Requisitos y ensayos para la determinación de las propiedades físicas). Parte 3[26] (Requisitos y ensayos para la evaluación biológica). Parte 4[27] (Requisitos y ensayos para la determinación de la vida útil).

✓ ASTM D6978 - 05(2013)[17]. Guantes para citostáticos. Práctica estándar para la evaluación de la resistencia de guantes médicos a la permeabilidad de fármacos de quimioterapia.

✓ UNE-EN 388:2016[28]. Guantes de protección contra riesgos mecánicos. No es un requisito, pero nos da información sobre la resistencia a la abrasión, el rasgado y la perforación.

- Otros posibles datos de permeación y clase de protección frente a citostático u otros MP[29-31].

2. Ropa de protección: batas y monos

Objetivo

Evitar la contaminación microbiológica y por partículas de los productos que se elaboran y de la propia área de elaboración, así como evitar la exposición del manipulador al MP a través de la piel por derrames o salpicaduras.

Condiciones de utilización

- Operaciones que supongan un riesgo para el manipulador del MP (Tabla 2).
- De uso obligatorio en las salas limpias de elaboración.
- Cuando se trabaje en salas limpias, el EPI se debe incorporar antes de acceder a la sala, y no se saldrá de esta con el EPI puesto. Se desechará en contenedor de residuos grupo IV.
- En ausencia de información sobre la resistencia a la permeación (nivel de permeabilidad) se recomienda su cambio cada 2-3 horas o inmediatamente si existe una exposición durante la manipulación del fármaco peligroso (derrame, etc.).
- Si se dispone de información específica sobre el producto manipulado, se deben seguir las instrucciones indicadas en el folleto informativo del EPI.

Especificaciones técnicas y de calidad

De la misma forma que en el caso de los guantes, deben incluir el marcado CE como EPI, y, en situaciones en las que se va a estar en contacto con el paciente, del marcado CE como PS (producto de uso dual).

Se recomienda que sea larga, desechable, que no desprenda fibras ni partículas (recomendable material no tejido a base de poliolefinas), con abertura en la parte trasera, mangas largas y puños elásticos ajustados cerrados a la altura de la muñeca mediante goma. El material debe ser de baja permeabilidad, sin costuras ni cierres, o impermeable al menos en la zona delantera (pecho y vientre) y en las mangas (zonas de mayor riesgo de exposición) para evitar la absorción de MP y la cesión de partículas. Para una mayor impermeabilidad, se recomienda que los materiales estén revestidos con polietileno o polipropileno, así como otros materiales laminados, ya que son los que ofrecen una mayor protección. Por ello es básico conocer el material del tejido, ya que en función del tipo de material se le aplicarán unos ensayos para determinar su grado de protección. Así, para los materiales impermeables, se les aplican los mismos ensayos de permeación que a los guantes. Para los tejidos y textiles sin tejer, se realizarán ensayos de penetración y repelencia.

La clasificación de la ropa de protección química que indican las normas europeas armonizadas, se basa en la hermeticidad de esta, y distingue varios tipos de ropa. La selección del tipo adecuado debe basarse en el tipo del producto químico (gas, líquido, etc.) y cómo puede contactar con el trabajador según la evaluación de riesgos (Tabla 3)[32].

Para el manejo de MP, es exigible, como mínimo, que cumpla para los niveles de tipo 6 (barrera frente a salpicaduras de intensidad limitada) y tipo 5 (barrera frente a partículas), y deseable que cumpla el tipo 4 (barrera frente a pulverización). Los materiales revestidos con polietileno-polipropileno y otros materiales laminados ofrecen mayor protección que los no revestidos. El vestuario de laboratorio, las batas quirúrgicas, la ropa de aislamiento y el vestuario de materiales absorbentes no son apropiados en la manipulación de MP porque permiten la permeación de estos.

En el folleto informativo y en el etiquetado debe aparecer el pictograma de protección química y la norma EN que cumple (Figura 3)[33].

Certificaciones recomendadas

- Marcado CE.
- Certificado como EPI de categoría III.
- Certificado de producto sanitario (si procede).
- Normas técnicas:

✓ UNE-EN ISO 13688:2013[34]. Ropa de protección. Requisitos generales (ISO 13688:2013).

✓ UNE-EN ISO 6530:2005[35]. Ropa de protección. Protección contra productos químicos líquidos. Método de ensayo para la resistencia de los materiales a la penetración por líquidos (ISO 6530:2005).

✓ UNE-EN 14325:2004[36]. Ropa de protección contra productos químicos. Métodos de ensayo y clasificación de las prestaciones de los materiales, costuras, uniones y ensamblajes de la ropa de protección contra productos químicos.

3. Protección respiratoria: mascarillas

Objetivo

Evitar la inhalación de partículas, gotículas, vapores y aerosoles. Evitar la absorción por contacto e impedir la contaminación microbiológica.

Condiciones de utilización

- Operaciones que supongan un riesgo para el manipulador del MP (Tabla 2), y, cuando exista riesgo de salpicaduras.
- De uso obligatorio en las salas limpias de elaboración.
- Cuando se trabaje en salas limpias, el EPI se debe incorporar antes de acceder a la sala, y no se saldrá de esta con el EPI puesto. Se desechará en contenedor de residuos grupo IV, salvo que el fabricante indique que puede reutilizarse.
- En el caso de que sea reutilizable, no se debe sacar de la zona de elaboración. Las mascarillas con válvula no filtran el aire exhalado, por lo que no se recomiendan en ambientes estériles, salvo que la válvula esté recubierta.
- Debe ajustar herméticamente en la cara del usuario para protegerse, comprobándolo mediante prueba de estanqueidad, tapando la válvula de entrada de aire con la mano e inspirando para comprobar el colapso de la máscara.
- No debe utilizarse si se lleva barba, dado que no permite asegurar la protección.

Especificaciones técnicas y de calidad

Las mascarillas filtrantes ofrecen protección de tres clases contra aerosoles acuosos y oleosos, humo y partículas finas durante el trabajo, debiendo cumplir con la norma UNE-EN 149:2001+A1:2010[37]. Aplicando esta normativa, se obtiene una clasificación según el Factor de Protección Nominal (FPN), que se define como: el número calculado a partir del porcentaje máximo de fuga total hacia el interior, permitido en las normas europeas correspondientes para una clase dada de un equipo de protección respiratoria. Una FPN de 10 significa que el tipo de equipo de protección usado correctamente puede ser seguro en un ambiente que tiene una concentración peligrosa de hasta 10 veces la permitida.

Dependiendo de la fuga total y del filtrado de partículas de un tamaño de hasta 0,6 µm, las máscaras respiratorias se clasifican en FFP1, FFP2 y FFP3, y ofrecen protección respiratoria para varias concentraciones de contaminantes.

- FFP1: protege de partículas no tóxicas en concentraciones ≤4,5xTLV (valor umbral límite).
- FFP2: protege de partículas de baja y media toxicidad en concentraciones ≤12xTLV.
- FFP3: ofrecen protección contra partículas de baja, media y alta toxicidad, sólidos radioactivos y aerosoles, en concentraciones de hasta 50xTLV.

La fuga total en las mascarillas FFP3 puede ascender hasta un máximo del 5% de partículas de tamaño superior a 0,6 µm. Este es el tipo recomendado para manipular MP, ya que dispone de filtro de protección respiratoria contra aerosoles y partículas, con la mayor capacidad de retención. Las mascarillas quirúrgicas no ofrecen protección respiratoria frente a los aerosoles, tan solo ayudan a bloquear gotitas más grandes de partículas, derrames o salpicaduras, sin crear un sello hermético con la piel.

También se pueden considerar reutilizables, aspecto que se indica con la sigla R en el marcado del EPI.

Certificaciones recomendadas

- Marcado CE.
- Certificado como EPI de categoría III.
- UNE-EN 149:2001+A1:2010[37]. Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado.

4. Protección ocular: gafas

Objetivo

Evitar el contacto con vapores, gotas vaporizadas, aerosoles, humos y partículas procedentes de la manipulación de MP.

Condiciones de utilización

- Situaciones en las que exista riesgo de salpicadura que pueda afectar a la cara, como puede suceder la administración de medicamentos, operaciones de fraccionamiento y trituración de medicamentos o contacto con aerosoles (limpieza de instalaciones, contención de derrames, etc.) (Tabla 2).
- De uso obligatorio en la elaboración de MP estériles si la CSB no dispone de cristal de protección.
- Se deben poder utilizar por encima de las gafas normales que pueda llevar el usuario.
- En la preparación de MP, el panel frontal de vidrio de la CSB debe ofrecer protección adecuada ante salpicaduras, y el flujo laminar vertical protege de partículas aerosolizadas.
- La retirada se hará evitando tocar la superficie externa que pudiera estar contaminada, retirándolas por la parte posterior de la cabeza, de atrás hacia delante.
- Cuando se trabaje en salas limpias, el EPI se debe incorporar antes de acceder a la sala, y no se saldrá de esta con el EPI puesto. Se desechará en contenedor de residuos grupo IV, salvo que el fabricante indique que puede reutilizarse.

Tabla 2
Recomendaciones del EPI a utilizar según tareas específicas en la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles

Forma farmacéutica	Tipo de actividad	Tareas específicas de manipulación	Guante	Bata	Gafas	Mascarillas
Formas sólidas orales	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales sólidas orales (pesar, mezclar, disolver, diluir...)	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Redosificar formas sólidas orales íntegras (partir, cortar, triturar comprimidos, abrir cápsulas)	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Reenvasar formas sólidas orales íntegras	Sí. Un par	Sí	No	No
		Reenvasar formas sólidas orales manipuladas	Sí. Doble par	Sí	No	No
	Dispensación	Formas sólidas orales acondicionadas en dosis unitarias	Sí. Un par	No	No	No
		Recuento de formas sólidas orales íntegras a partir de frascos multidosis	Sí. Un par	No	No	No
		Formas orales manipuladas	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas sólidas orales	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas sólidas orales con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Formas sólidas orales íntegras acondicionadas en dosis unitarias	Sí. Un par	No. Salvo riesgo de salpicadura	No. Salvo riesgo de salpicadura	No
		Formas sólidas orales manipuladas	Sí. Doble par	No. Salvo riesgo de salpicadura	No. Salvo riesgo de salpicadura	No
		Polvo por inhalación/aerosol	Sí. Doble par	Sí	Sí	Sí
Formas líquidas orales	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales líquidas orales	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Redosificar formas líquidas orales	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
	Dispensación	Formas líquidas orales acondicionadas en dosis unitarias	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas líquidas orales	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas líquidas orales con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Formas orales redosificadas	Sí. Un par	No. Salvo riesgo de salpicadura	No. Salvo riesgo de salpicadura	No
		Desleir polvos y administrar	Sí. Doble par	Sí	Sí	Sí
		Líquidos por inhalación/aerosol	Sí. Doble par	Sí	Sí	Sí
Formas tópicas no estériles	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales tópicas no estériles	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
	Dispensación	Envases enteros de formas tópicas con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Formas tópicas no estériles preparadas	Sí. Doble par	Sí	No. Salvo riesgo de salpicadura	No

CSB: cabina de seguridad biológica.
* Se considera que existe riesgo de salpicadura en las siguientes situaciones: existe riesgo de resistencia por parte del paciente, administración desleída en líquido y administración por sonda de aliemntación.
Especificaciones técnicas y condiciones de uso de los diferentes equipos detalladas en el texto.

Tabla 2
Recomendaciones del EPI a utilizar según tareas específicas en la manipulación de medicamentos peligrosos estériles

Forma farmacéutica	Tipo de actividad	Tareas específicas de manipulación	Guante	Bata	Gafas	Mascarillas
Formas tópicas estériles	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales tópicas estériles (pesar, mezclar, diluir, disolver...)	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
	Dispensación	Formas tópicas estériles acondicionadas en dosis unitarias	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros de formas tópicas con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Formas tópicas estériles preparadas	Sí. Doble par	No. Salvo riesgo de salpicadura	No. Salvo riesgo de salpicadura	No
		Solución para instilación vesical	Sí. Doble par	Sí. Salvo uso de sistema cerrado	Sí. Salvo uso de sistema cerrado de administración	Sí. Salvo uso de sistema cerrado
Formas parenterales	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales parenterales	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Abrir ampollas	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Reconstituir polvos y liofilizados en vial	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Diluir con fluido	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
		Redosificar soluciones	Sí. Doble par	Sí	Sí. Salvo uso de CSB con protección frontal	Sí
	Dispensación	Formas parenterales preparadas y acondicionadas	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros sin acondicionamiento secundario	Sí. Un par	No	No	No
		Envases enteros con su acondicionamiento secundario	No	No	No	No
	Administración	Solución en jeringa precargada (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal,...)	Sí. Un par	Sí. Salvo uso de sistema cerrado	Sí. Salvo uso de sistema cerrado de administración	Sí. Salvo uso de sistema cerrado
		Solución parenteral en envase plástico o vidrio (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal,...)	Sí. Un par	Sí. Salvo uso de sistema cerrado	Sí. Salvo uso de sistema cerrado de administración	Sí. Salvo uso de sistema cerrado
		Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal	Sí. Doble par	Sí. Administración en entorno estéril	Sí. Salvo uso de sistema cerrado de administración	Sí. Administración en entorno estéril
		Quimioembolismo	Sí. Un par	Sí. Administración en entorno estéril	Sí. Salvo uso de sistema cerrado de administración	Sí. Administración en entorno estéril

* Se considera que existe riesgo de salpicadura en las siguientes situaciones: existe riesgo de resistencia por parte del paciente, administración desleída en líquido y administración por sonda de alimentación.
Especificaciones técnicas y condiciones de uso de los diferentes equipos detalladas en el texto.

Especificaciones técnicas y de calidad
Pueden ser protectores oculares tipo gafa o protectores faciales cuando se precisa ampliar la protección a la cara o parte de ella. Los protectores oculares o gafas, se pueden clasificar por la forma de la montura en:

- Montura universal: diseño semejante al de uso normal.
- Montura integral: protección y montura forman una sola pieza.
- Tipo cazoleta: dos elementos unidos mediante un puente.
- Adaptable al rostro: la montura ajusta herméticamente al rostro del usuario.
- Gafa de suplemento.

El Real Decreto 1407/1992[5], no obliga a la existencia de marcado de seguridad más que en lo que se refiere a la clase de protección de los oculares filtrantes. Según la normativa europea, las gafas para uso laboral han de estar certificadas en su conjunto, es decir, montura más lente. No contando con una certificación cada una de sus partes por separado.
Estos EPI deben tener el marcado CE como equipo de protección. La norma EN que deben cumplir es la UNE-EN 166:2002[38], de exigencias generales, y la UNE-EN 168:2002[36] sobre los métodos de ensayo no ópticos. En la montura se debe marcar el número de la norma europea, e indicar el campo de uso de la gafa. La montura y el ocular deberán ser marcados por separado, pero si forman ambos una unidad, deberá realizarse el marcado completo sobre la montura. En este caso, el marcado comprende el marcado completo del ocular, un guion, el número de la EN y los símbolos que correspondan, indicando el campo de uso[40] y el grado de protección. En el marcado ocular se debe indicar la identificación del fabricante, la clase óptica y si fuera aplicable el símbolo de resistencia mecánica.
Habitualmente se recomienda utilizar gafas de montura integral que son las que protegen frente a riesgos ocasionados por agentes químicos gaseosos y partículas de polvo finas, con un campo de uso 5 (protección frente a gas, vapor, spray, humo y polvo con grosor de partícula <5 µm). Es importante que disponga de protección lateral para asegurar la estanqueidad y disminuir el riesgo de exposición ante salpicaduras.
Certificaciones recomendadas

- Marcado CE.
- Normas técnicas:
  - ✓ UNE-EN 166:2002[38]. Protección individual de los ojos.
  - ✓ UNE-EN 168:2002[39]. Protección de los ojos. Métodos de ensayo no ópticos.

5. Otros accesorios
Además de los EPI, se utilizan otros accesorios para reducir la contaminación del personal, y la diseminación de esta a otras áreas del hospital, como son las calzas y los gorros. Por tanto, se utilizarán en salas limpias y zona de elaboración, debiendo de ser incorporadas antes de acceder a la sala de elaboración, y retiradas antes de salir de esta. Deben estar compuestos de material que no desprenda partículas, desechable y que ofrezcan una cobertura adecuada del cabello y del calzado.
Gorro
Debe cubrir el pelo y las orejas por completo. Su uso es obligado en el proceso de elaboración de preparados estériles de cualquier tipo. El manipulador deberá realizar una inspección visual del gorro antes de usarlo para asegurarse de que no tiene defectos. Se colocará antes de acceder al área de elaboración y se desechará antes de salir en un contenedor de residuos del grupo IV.
Calzas
Constituye un requisito de las salas limpias, por lo que es de uso obligado para todo el personal que circula en la sala de elaboración. El manipulador deberá realizar una inspección visual de las calzas antes de usarlas para asegurarse de que no tienen defectos. El calzado sanitario no sustituye la obligatoriedad de utilizar calzas. Cuando el acceso a la sala de elaboración en la que se sitúa la CSB se realiza desde una sala también clasificada como limpia, debe incorporarse otro par de calzas en la esclusa previa al acceso a la sala de elaboración de MP. El personal no puede salir del área de elaboración con las calzas puestas. Se desechan en un contenedor de residuos del grupo IV.

RECOMENDACIONES PARA EL USO SIMULTÁNEO DE VARIOS EPI
En función de la actividad a realizar, será necesario utilizar varios EPI de forma simultánea. Es importante confirmar que estos EPI son compatibles de forma que no se reduce el nivel de protección que ofrecerían por separado.
Un aspecto básico en estas situaciones, es realizar de forma correcta y en el momento y orden adecuado la colocación y retirada de los EPI, para evitar una contaminación accidental durante esta operación. En general, el orden de colocación de los EPI será el siguiente: gorro y calzas, mascarilla, guantes, bata y, por último, el segundo par de guantes, si fuese necesario.
La indumentaria para preparar MP estériles, se colocará en la esclusa previa al área de elaboración, en el siguiente orden (salvo si se utiliza un segundo par de guantes, en cuyo caso, se colocarán en la sala de elaboración):

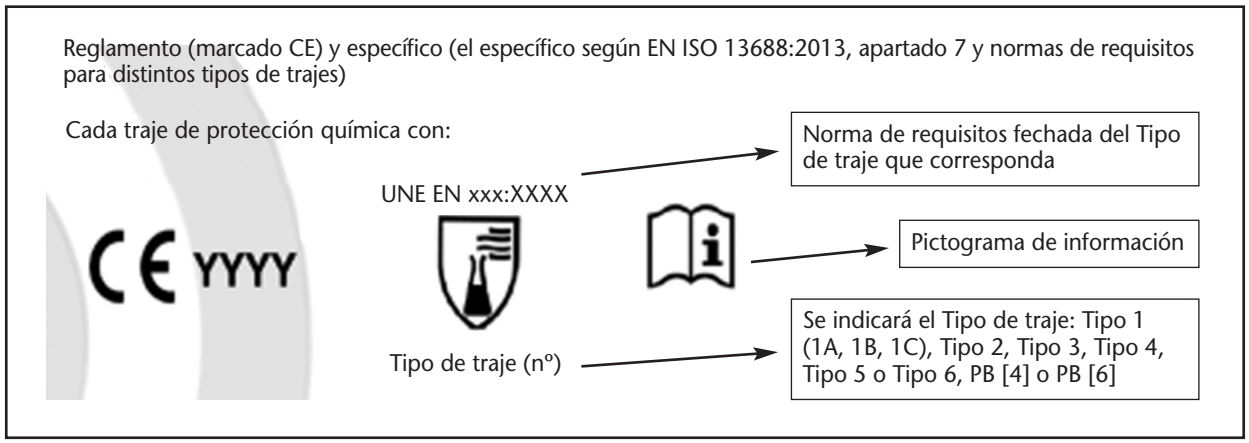
1. Lavado de arrastre de manos con jabón común antes de proceder a la antisepsia, si las manos están visiblemente sucias.
2. Protección del calzado sanitario con calzas estándar.
3. Colocación de gorro estándar y gafas de protección (si procede).
4. Colocación de la mascarilla específica.
5. Lavado antiséptico de manos con jabón antimicrobiano, seguido de secado completo.
6. Colocación del primer par de guantes específicos, siguiendo técnica aséptica.
7. Incorporación de la bata/mono específica/o, prestando especial cuidado a que las mangas se encuentren correctamente dispuestas con los puños por encima de los guantes.
8. Colocación del segundo par de guantes específicos, quedando dispuestos por encima de los puños de la bata, dentro del área de elaboración, una vez sentado el manipulador en la CSB.

La retirada del EPI se realizará siempre antes de salir del área de elaboración, ya que podrían diseminarse los posibles contaminantes adheridos a ellos. Puede hacerse en la esclusa si el ambiente está clasificado y se garantiza la presión negativa mínima diferencial entre las zonas.
Sea cual sea la actividad realizada manipulando MP, es obligatorio desechar toda la indumentaria utilizada en contenedores de residuos del grupo IV.

Tabla 3
Tipos de traje y normas aplicables. Adaptado de la NTP-929 del Instituto Nacional de Salud e Higiene en el Trabajo (INSHT)[32]

Tipo de traje	Normas de requisitos
1a: Contra gases y vapores. Hermético	UNE EN 943-1:2003
1b: Contra gases y vapores. Hermético	
1c: Contra gases y vapores. Hermético y a presión positiva	
2: Contra gases y vapores. No hermético y a presión positiva	
1a-ET: Contra gases y vapores. Hermético, destinado a equipos de emergencia	UNE EN 943-2:2002
1b-ET: Contra gases y vapores. Hermético, destinado a equipos de emergencia	
3: Contra líquidos en forma de chorro	UNE EN 14605:2005+A1:2009
4: Contra líquidos pulverizados	UNE EN 14605:2005+A1:2009
5: Contra partículas sólidas en suspensión	UNE EN 13982-1:2005
6: Contra líquidos en forma de salpicaduras	UNE EN 13034:2005+A1:2009
PB [3] y PB [4]: Protección parcial del cuerpo. Material del tipo 3 y 4	UNE EN 14605:2005+A1:2009
PB [3] y PB [4]: Protección parcial del cuerpo. Material del tipo 6	UNE EN 13034:2005+A1:2009

Figura 3
Tipo de marcado y pictograma de la ropa de protección[33]



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Constitución Española de 27 de diciembre de 1978 (BOE número 311, de 29 de diciembre de 1978).
2. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de riesgos laborales (BOE número 269, de 10 de noviembre de 1995).
3. Ley General de Salud número 5395. Asamblea legislativa de la República de Costa Rica 1973. Actualizada 5/5/2014.
4. Decreto Ejecutivo 30965 del 17/12/2002: Reglamento sobre la gestión de los desechos infecto-contagiosos que se generan en establecimientos que prestan atención a la salud y afines. República Costa Rica.
5. Real Decreto 1407/1992, de 20 de noviembre, por el que se regulan las condiciones para la comercialización y libre circulación intracomunitaria de los equipos de protección individual (BOE número 311, de 28 de diciembre de 1992).
6. Reglamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a los equipos de protección individual y por el que se deroga la Directiva 89/686/CEE del Consejo (DOUE número L81/51, de 31 de marzo de 2016).
7. Real Decreto 773/1997, 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual (BOE número 140, de 12 de junio de 1997).
8. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía Técnica para la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual. 2ª Edición. 2012. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible

en: http://www.insht.es/inshtweb/contenidos/normativa/guiastecnicas/ficheros/epi.pdf.
9. Directiva 89/686/CEE del Consejo, de 21 de diciembre de 1989, sobre aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros relativas a los equipos de protección individual (DOUE número L399/18, de 30 de diciembre de 1989).
10. Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios (DOUE número L169, de 12 de julio de 1993).
11. Directiva 2007/47/CE Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de septiembre de 2007, por la que se modifica la Directiva 90/385/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos, la Directiva 93/42/CEE del Consejo relativa a los productos sanitarios y la Directiva 98/8/CE relativa a la comercialización de biocidas (DOUE número 247/21, de 21 de septiembre de 2007).
12. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios (BOE número 268, de 6 de noviembre de 2009).
13. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2016. [Consultado: 14/11/2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf.
14. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Documento Técnico 87.1:16, Medicamentos Peligrosos, medidas de prevención para su preparación y administración. 1ª Edición. Barcelona, 2016. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf.
15. VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Medicamentos Peligrosos (nº6). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2016.
16. USP 2016 General Chapter <800> Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings. United States Pharmacopeia. USP 2016. Disponible en http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf.
17. American Society for Testing and Materials International. ASTM D6978 - 05(2013) Práctica estándar para la evaluación de la resistencia de guantes médicos a la permeabilidad de fármacos de quimioterapia, 2013 [Internet]. [Consultado: 14/11/2017]. Disponible en: https://www.astm.org/Standards/D6978.htm.
18. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 16523-1:2015 - Determinación de la resistencia de los materiales a la permeabilidad de los productos químicos. Parte 1: Permeabilidad por un producto químico liquido en condiciones de contacto continuo. 2015. [Internet]. [Consultado: 14/11/2017]. Disponible en: http://www.ca.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0055625&pdf=#.Wgv2cErT6M8.
19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual técnico de referencia para la higiene de las manos, 2009. [Internet]. [Consultado: 14/11/2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102537/1/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf?ua=1.
20. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 374-2:2016 - Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos. Parte 2: Determinación de la resistencia a la penetración. 2016. [Internet]. [Consultado: 14/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0056106&pdf=#.Wgv6zkrT6M8.
21. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 455-2:2015 - Guantes médicos para un solo uso. Parte 2: Requisitos y ensayos para la determinación de las propiedades físicas. 2015. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0055136&pdf=#.Wgv7t0rT6M8.
22. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 420:2004+A1:2010 - Guantes de protección. Requisitos generales y métodos de ensayo. 2014. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0046067#.Wgv8mErT6M8.
23. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 374-1:2016 - Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos. Parte 1: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos químicos. (ISO 374-1:2016). 2016. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0058291&pdf=#.Wgv9wUrT6M8.
24. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 455-1:2001 - Guantes médicos para un solo uso. Parte 1: Requisitos y ensayos para determinar la ausencia de agujeros. 2012. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0024817#.WgwWRUrT6M9.
25. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 455-2:2015 - Guantes médicos para un solo uso. Parte 2: Requisitos y ensayos para la determinación de las propiedades físicas. 2015. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0055136#.WgwWQkrT6M9.
26. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 455-3:2015 - Guantes médicos para un solo uso. Parte 3: Requisitos y ensayos para la evaluación biológica. 2015. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0055012&pdf=#.Wgxmv0rT6M8.
27. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 455-4:2010 - Guantes médicos para un solo uso. Parte 4: Requisitos y ensayos para la determinación de la vida útil. 2014. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0044646#.WgwWO0rT6M9.
28. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 388:2016 - Guantes de protección contra riesgos mecánicos. 2017. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0058771&pdf=#.WgxpJkrT6M9.
29. Gaspar Carreño M, Arias Pou M, Rodríguez Berges O, Gamundi MC, Carbonell Tatay F. Revisión sobre uso de guantes en los hospitales. El Farmacéutico Hospitales. 2011;197:6-23.
30. Márquez Peiró JF. Selva Otaolaurruchi J. Utilización de guantes en el manejo de fármacos antineoplásicos. Panorama Actual del Medicamento. 2010;34(334):480-5.
31. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, et al. Permeability

of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. AJHSP 2006;63(6):547-56.
32. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). NTP-929 – Ropa de protección contra productos químicos. 2012. [Internet]. [Consultado: 15/11/2017]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/926a937/929w.pdf.
33. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Ropa de protección química. 2014. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.insht.es/EPI/Contenidos/Promocionales/Ropa%20y%20guantes%20de%20proteccion/Promocional%20a%20Contenido/Fichas%20seleccion%20y%20uso%20de%20equipos%20nivel%202/ficheros/Ropaquimica.pdf.
34. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN ISO 13688:2013 - Ropa de protección. Requisitos generales (ISO 13688:2013). 2014. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0052319&pdf=#.Wg1lp0rT6M8.
35. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN ISO 6530:2005 - Ropa de protección. Protección contra productos químicos líquidos. Método de ensayo para la resistencia de los materiales a la penetración por líquidos (ISO 6530:2005). 2018. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0033859#.Wg1mU0rT6M8.
36. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 14325:2004 - Ropa de protección contra productos químicos. Métodos de ensayo y clasificación de las prestaciones de los materiales, costuras, uniones y ensamblajes de la ropa de protección contra productos químicos. 2013. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0032108#.Wg1pcUrT6M8.
37. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 149:2001+A1:2010 - Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado. 2011. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0044643#.Wg1w7UrT6M8.
38. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 166:2002 - Protección individual de los ojos. Especificaciones. 2015. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0026750#.Wg1yBErT6M8.
39. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). UNE-EN 168:2002 - Protección individual de los ojos. Métodos de ensayo no ópticos. 2014. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.aenor.es/aenor/normas/normas/fichanorma.asp?tipo=N&codigo=N0026829#.Wg1yV0rT6M8.
40. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Gafas de protección de montura integral. 2014. [Internet]. [Consultado: 16/11/2017]. Disponible en: http://www.insht.es/EPI/Contenidos/Promocionales/Proteccion%20ocular%20y%20facial/Promocional%20a%20Contenido/Fichas%20seleccion%20y%20%20y%20uso%20de%20equipos/ficheros/Gafasmonturaintegral.pdf.

Remsima®
Infliximab

REMSIMA es infliximab[1]

Reflejo de innovación, calidad y eficacia.

Biotecnología avanzada al alcance de todos.

CÓDIGO 2D DATA MATRIX, TRAZABILIDAD GARANTIZADA[2]

HEALTHCARE CELLTRION

REFERENCIAS: 1. Ficha técnica de Remsima.. **2.** European Commission. Consensus Information Sheet 2013 What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products.

KERN PHARMA Biologics

PREMIO SEFH INDUSTRIA 2015

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Remsima 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Un vial contiene 100 mg de infliximab*. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. * Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo es de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Artritis reumatoide: Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en: ● pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. ● pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1 de la FT extensa). Enfermedad de Crohn en adultos: Remsima está indicado en: ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). Enfermedad de Crohn en pediatría: Remsima está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional. Colitis ulcerosa: Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. Colitis ulcerosa en pediatría: Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias. Espondilitis anquilosante: Remsima está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional. Artritis psoriásica: Remsima está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Remsima deberá administrarse - en combinación con metotrexato - o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1 de la FT extensa). Psoriasis: Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1 de la FT extensa). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con Remsima se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información especial. Durante el tratamiento con Remsima deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. Posología: *Adultos (≥ 18 años)* Artritis reumatoide: 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. Enfermedad de Crohn activa, fistulizante: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. Colitis ulcerosa: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo. Espondilitis anquilosante: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Artritis psoriásica: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. Psoriasis: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide: Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. Readministración en colitis ulcerosa: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en espondilitis anquilosante: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en artritis psoriásica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en psoriasis: La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1 de la FT extensa). La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8). Readministración para todas las indicaciones: Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, Remsima debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente. *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)* No se han realizado estudios específicos con Remsima en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2 de la FT extensa). Para mayor información en relación a la seguridad de Remsima en pacientes de edad avanzada ver secciones 4.4 y 4.8. *Insuficiencia renal y/o hepática* Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). *Población pediátrica* Enfermedad de Crohn (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. Colitis ulcerosa (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. Psoriasis: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Artritis reumatoide juvenil: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. *Insuficiencia renal y/o hepática* Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). Forma de administración: Remsima debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Remsima se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). *Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos* En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remsima (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg (ver sección 4.8). Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 5.6. **4.3 Contraindicaciones** Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente. Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad: Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remsima (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Remsima. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. Infecciones: Antes, durante y tras el tratamiento con Remsima, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Remsima. Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Remsima en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF_α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF_α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares.

La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF_{α} puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Remsima, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Remsima e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada. *Tuberculosis* Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Remsima, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remsima (ver sección 4.3). Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con Remsima. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Remsima, de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes del inicio de Remsima en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Remsima en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remsima. *Infecciones fúngicas invasivas* En los pacientes tratados con Remsima, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidiodomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Remsima antes de iniciar dicho tratamiento. *Enfermedad de Crohn fistulizante* Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Remsima hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). Reactivación de la hepatitis B (VHB): Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Remsima. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Remsima deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Remsima e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado. Acontecimientos hepatobiliares: Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Remsima, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra: Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF_{α}, etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF_{α}. Por tanto, no se recomienda la combinación de Remsima y anakinra. Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept: En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Remsima y abatacept. Administración concomitante con otras terapias biológicas: No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales. Cambio entre FAME biológicos: Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección. Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos: En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Remsima. En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado el desenlace mortal debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG) tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero (ver sección 4.6). Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Remsima. Procesos autoinmunes: La deficiencia relativa de TNF_{α} que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con Remsima y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remsima (ver sección 4.8). Trastornos neurológicos: El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con Remsima. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Remsima. Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel. Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional utilizando datos de los registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Remsima, incluidas aquellas mayores de 60 años. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver sección 4.8). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento. Insuficiencia cardíaca: Remsima deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remsima en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). Reacciones hematológicas: Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de Remsima en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. Otros: La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remsima deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa. Poblaciones especiales - *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)* La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, algunos con un desenlace mortal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8). - *Población pediátrica Infecciones* En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver sección 4.8). *Vacunaciones* Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. *Neoplasias y trastornos linfoproliferativos* Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Remsima con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Remsima, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Remsima. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Remsima (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, emba- razo y lactancia** Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remsima. Embarazo La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNFα, la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNFα del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3 de la FT extensa). La experiencia clínica disponible es muy limitada

para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8). Lactancia Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remsima. Fertilidad No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3 de la FT extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Remsima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de Remsima (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAM más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfoma, linfomas de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas En la Tabla 1 se enumeran las RAM basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Infecciones e infestaciones**: *Muy frecuentes*: infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes virus) *Frecuentes:* infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abcesos) *Poco frecuentes:* tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis) *Raras*: meningitis, infecciones oportunistas(tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] *Frecuencia no conocida:* infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*. **Neoplasias benignas**, **malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):** *Raras:* Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. *Frecuencia no conocida:* Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel **Transtornos de la sangre y del sistema linfático:** *Frecuentes*: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía *Poco frecuentes:* Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis *Raros:* Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática **Transtornos del sistema inmonológico:** *Frecuentes:* Síntoma alérgico respiratorio *Poco frecuentes:* Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero *Raros*: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis **Transtornos psiquiátricos:** *Frecuentes*:Depresión, insomnio *Poco frecuentes:* Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo *Raros:* Apatía **Transtorno del sistema nervioso**: *Muy frecuentes:* Cefaleas *Frecuentes*: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia *Poco frecuentes:* Crisis convulsivas, neuropatías *Raros:* Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal) **Transtornos oculares:** *Frecuentes:* Conjuntivitis *Poco frecuentes:* Queratitis, edema periorbitario, orzuelo *Raros:* Endoftalmitis *Frecuencia no conocida:* Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas después de la perfusión **Transtornos cardiacos:** *Frecuentes:* Taquicardia, palpitaciones *Poco frecuentes:* Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia *Raros:* Cianosis, derrame pericárdico *Frecuencia no conocida:* Isquemia de miocardio/infarto de miocardio ocurrido durante o en las dos horas después de la perfusión. **Tanstornos vasculares:** *Frecuentes:* Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial *Poco frecuentes:* Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma *Raros:* Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo **Transtornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Muy frecuentes:* Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis *Frecuentes:* Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis *Poco frecuentes:* Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural *Raros:* Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis **Transtornos gastrointestinales**: *Muy frecuentes:* Dolor abdominal, náusea *Frecuentes:* Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento *Poco frecuentes:* Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis **Trasntornos hepatobiliares:** *Frecuentes:* Función hepática anormal, elevación de transaminasas *Poco frecuentes:* Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis *Raros*: Hepatitis autoinmune, ictericia *Frecuencia no conocida:* Fallo hepático **Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Frecuentes:* Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia *Poco frecuentes:* Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel *Raros:* Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis *Frecuencia no conocida:* Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis **Transtornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Frecuentes:* Artralgias, mialgia, dolor de espalda **Trasntornos renales y urinarios:** *Frecuentes:* Infección del tracto urinario *Poco frecuentes:* Pielonefritis **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Poco frecuentes:* Vaginitis **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Muy frecuentes:* Reacción relacionada con la perfusión, dolor *Frecuentes:* Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema *Poco frecuentes:* Alteraciones en la cicatrización *Raros:* Lesión granulomatosa **Exploraciones complementarias:** *Poco frecuentes:* Autoanticuerpos positivos *Raras:* Alteraciones del complemento. (*): incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4. Reacciones relacionadas con la perfusión: En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5.6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (<1 %) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia. En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de infliximab. También se han notificado casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio ocurridos durante o en las dos horas después de la perfusión de infliximab (ver sección 4.4). Reacciones a la perfusión tras la readministración de infliximab: Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a <1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas. Hipersensibilidad tardía: En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4). En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %. Inmunogenicidad: Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4 "Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad"). Infecciones: En pacientes tratados con infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlacemortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representaban 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 años-paciente. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver sección 4.4). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Un estudio

Tabla 2: Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes[3]		Mediana de seguimiento (semanas)[4]		≥3 x LSN		≥5 x LSN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Artritis reumatoide[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Enfermedad de crohn[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en placas	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

1. Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato. **2.** Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados a infliximab, están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de placebo de infliximab. **3.** Número de pacientes evaluados para ALT.**4.** La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver sección 4.4). Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4). Insuficiencia cardíaca: En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤35 %) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad. Acontecimientos hepatobiliares: En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático severo. Se han observado elevaciones de ALT ≥5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4.4). Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA): En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4). Población pediátrica *Pacientes con artritis reumatoide juvenil:* Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato. *Reacciones a la perfusión* Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4). *Inmunogenicidad* Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. *Infecciones* Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas (ver sección 4.4). *Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn:* Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver sección 5.1 de la FT extensa) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (8,7 %), infección vírica (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8 %). A continuación se comentan otras consideraciones especiales. *Reacciones relacionadas con la perfusión* En REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves. *Inmunogenicidad* Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos. *Infecciones* En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6 % y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave). *Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa:* En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración cada 8 semanas. *Reacciones relacionadas con la perfusión* En total, 8 (13,3 %) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2 %) del grupo de tratamiento cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada. *Inmunogenicidad* Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54. *Infecciones* Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados. En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %]) frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años. Experiencia postcomercialización Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicos, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver secciones 4.4 y 4.8). Información adicional sobre poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)* En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4). Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Sacarosa, polisorbato 80, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de sodio dihidrato. **5.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Periodo de validez** 60 meses. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá usarse tan pronto como sea posible pero dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberán sobrepasar 24 horas a 2ºC -8 ºC. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.3. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio Tipo 1 con un tapón de goma (butilo) y un cierre de aluminio con un disco extraíble. Remsima está disponible en envases con 1 vial. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** 1. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Remsima. Cada vial de Remsima contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Remsima necesario. 2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Remsima con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. EL VIAL NO DEBE AGITARSE. Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Remsima reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. 4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Debe usarse sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remsima se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2 ºC y 8 ºC. Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización. 5. Antes de su administración, Remsima se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410. Hungría **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/13/853/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 10/septiembre/2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/. **PRESENTACIONES DEL PRODUCTO Y PRECIO RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Incluido en la oferta del SNS. Para más información, consultar la Ficha Técnica completa del producto.

Vol. 28 Nº 1 2018

Revisión

Peligros para la salud de las materias primas y medidas de protección ante la exposición laboral en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales

Rev. OFIL 2018, 28;1:62-76

Fecha de recepción: 11/01/2018 - Fecha de aceptación: 18/01/2018

Fuentes Irigoyen R, Tornero Torres O, Tejada González P
Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid (España)

Los autores declaramos que los datos fueron presentados parciamente en el 62 Congreso de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en forma de comunicación póster

RESUMEN
Objetivo: El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) establece recomendaciones sobre la manipulación de los medicamentos clasificados como peligrosos. No recoge información sobre materias primas utilizadas en la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. El objetivo es identificar la normativa que regula la exposición laboral a materias primas y describir los peligros para la salud y medidas de protección necesarias en la manipulación de aquellas utilizadas en nuestro hospital.
Métodos: Se revisó la normativa sobre protección de los trabajadores expuestos a agentes químicos. Se analizaron las fichas de datos de seguridad (FDS) de las utilizadas en nuestro hospital.
Resultados: A las materias primas les son de aplicación el RD 374/2001 sobre la Protección de la Salud y Seguridad de los Trabajadores, los reglamentos CE/1907/2006 (REACH) y CE/1272/2008 (CLP) y el RD 665/1997 sobre la Protección de los Trabajadores contra los Riesgos de Exposición a Agentes Cancerígenos o Mutágenos. Las FDS indican los distintos riesgos y las condiciones de manipulación de sustancias. De las 65 materias primas evaluadas se encontraron 5 con toxicidad carcinógena, teratógena o reproductiva en distintas categorías: triamcinolona acetónido, borato sódico, captopril, enalapril maleato y fenol cristalizado; 60 requerían algún equipo de protección individual (EPI) (respiratoria, cutánea y/u ocular) y 21 requerían sistemas de extracción mecánica de aire.
Conclusiones: En la prevención de riesgos laborales en la manipulación de materias primas se aplica la normativa de agentes químicos. La gran mayoría de las materias primas analizadas requieren manipularse con EPI.

Palabras clave: **Sustancias peligrosas, formulación magistral, exposición laboral.**

Correspondencia:
Raquel Fuentes Irigoyen
Avda. de la Albufera, 15 - portal 6 - 1º A
28701 San Sebastián de los Reyes (Madrid)
Correo electrónico: rfuentesi@salud.madrid.org

Health hazards of raw materials and protective measures for occupational exposure during the compounding of pharmaceutical formulations

SUMMARY

Objective: The Spanish National Occupational Safety and Health Institute (INSHT) establish recommendations about the manipulation of drugs classified as hazardous. It doesn't gather information about raw materials used in the compounding of pharmaceuticals formulations. The objective is to identify the norms regulating the occupational exposure to raw materials and describe the health hazards and the needed protective measures in the manipulation of raw materials used in our hospital.

Methods: The legislation that regulates the protection of workers exposed to chemical agents was revised. Material Safety Data Sheets (MSDS) of those used in our hospital were also analyzed.

Results: Raw materials are regulated by RD 374/2001 on Workers' Health and Safety Protection; CE/1907/2006 (REACH); CE/1272/2008 (CLP); and RD 665/1997 on Workers' Protection against Risk of Exposure to Carcinogenic or Mutagenic Agents. MSDS show the different risks and conditions for handling substances. 65 raw materials were evaluated, 5 of them had carcinogenic, teratogen or reproductive toxicity properties in different categories: triamcinolone acetonide, sodium borate, captopril, enalapril maleate and crystallized phenol; 60 required personal protective equipment (PPE) (respiratory, cutaneous and/or ocular) and 21 required mechanical air extraction systems.

Conclusions: Prevention of occupational hazards in the raw materials handling is regulated by the applicable legislation about chemical agents. The majority of the raw materials analyzed require the use of PPE to be manipulated.

Key Words: **Hazardous substances, drug compounding, occupational exposure.**

INTRODUCCIÓN

La Ley 31/95 de Prevención de Riesgos Laborables tiene por objeto la determinación del cuerpo básico de garantías y responsabilidades precisas para establecer un adecuado nivel de protección de la salud de los trabajadores frente a los riesgos derivados de las condiciones de trabajo[1]. En este sentido los trabajadores implicados en la elaboración de medicamentos en los Servicios de Farmacia (SF) pueden estar sometidos a determinados riesgos contemplados como "riesgos inherentes al trabajo" de acuerdo con dicha ley.

El National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) define medicamento peligroso (MP) como aquel que muestra una o más de las siguientes características en humanos o en animales[2]:

- Carcinogenicidad.
- Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo.
- Toxicidad reproductiva.
- Toxicidad en órganos a dosis bajas.
- Genotoxicidad.
- Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similares a medicamentos ya existentes considerados como peligrosos según criterios anteriores.

Este organismo publica periódicamente una lista de MP, la última en 2016[2], y hace recomendaciones generales para la manipulación de estos medicamentos. En España, el Documento Técnico sobre Medidas de Prevención para la Preparación y Administración de Medicamentos Peligrosos publicado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), en la actualidad Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT), en septiembre de 2016[3], recoge la relación de medicamentos clasificados como peligrosos de uso en España, con recomendaciones sobre su manipulación, medidas de prevención asociadas y equipos de protección individual (EPI) a utilizar. De esta forma, las autoridades de las distintas Comunidades Autónomas y los hospitales están tomando medidas para la aplicación de las recomendaciones recogidas en el documento del INSHT[4,5].

Ni NIOSH ni el documento del INSHT recogen recomendaciones específicas de protección sobre productos sanitarios o materias primas utilizadas en la elaboración de las fórmulas magistrales (FM) y preparados oficinales (PO), puesto que su alcance está limitado a los MP, excluyendo los "agentes químicos peligrosos", concepto diferente al de "medicamento peligroso".

Respecto a los productos sanitarios, Muñoz y cols.[6] realizaron una revisión de la composición de los productos sanitarios incluidos en su hospital, evaluándolos y clasificándolos según la International Agency for Research on Cancer (IARC) en cuanto a su potencial carcinógeno y concluyendo que, de una manera similar a la evaluación de medicamentos, se debe evaluar el potencial de peligrosidad de los productos sanitarios incluidos en cada centro e implementar medidas para garantizar la seguridad de los profesionales que van a utilizarlos.

Respecto a las materias primas utilizadas en la elaboración de las FM y PO en los SF no se ha encontrado información al respecto. En este sentido, el RD 175/2001 por el que aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, define materia prima como toda sustancia activa o inactiva empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso[7]. Incluye por lo tanto los principios activos y excipientes.

Los objetivos de este trabajo son:

1. Identificar la normativa que regula la exposición laboral a las materias primas en la elaboración de FM/PO en los SF.

2. Definir los peligros para la salud del manipulador y las medidas de protección necesarias en la exposición laboral a las materias primas utilizadas en un hospital médico quirúrgico durante la elaboración de las FM/PO.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Se llevó a cabo una revisión sobre la normativa que regula la exposición laboral a las materias primas.

2. Se identificaron las materias primas dadas de alta en los sistemas de información del SF. Se excluyeron los medicamentos autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ya que las medidas de protección en su manipulación las recoge el

Documento Técnico sobre Medidas de Prevención para la Preparación y Administración de Medicamentos Peligrosos[3] y sus fichas técnicas.

3. Se realizó una revisión de las fichas de datos de seguridad (FDS) de las materias primas identificadas. Concretamente se analizaron las secciones sobre identificación de los peligros (información sobre los efectos toxicológicos); manipulación y almacenamiento; y control de exposición/protección individual (secciones 2, 7 y 8 respectivamente de las FDS).

RESULTADOS

Normativa que regula la exposición laboral a las materias primas:

Los principios activos y excipientes son agentes químicos, por lo que en aspectos relacionados con su exposición laboral se deben aplicar:

• El Real Decreto 374/2001 sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo[8] y la Guía Técnica que lo desarrolla publicada por el INSHT[9].

• El Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de Diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (Reglamento CLP)[10].

• El Reglamento (CE) nº 1907/2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de sustancias y preparados químicos (REACH)[11].

• Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, modificado por los Reales Decretos 1124/2000, de 16 de junio, 349/2003, de 21 de marzo, y 598/2015, de 3 de julio, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo[12] y la Guía Técnica que lo desarrolla[13].

El Real Decreto 374/2001 tiene por objeto, en el marco de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, establecer las disposiciones mínimas para la protección de los trabajadores contra los riesgos derivados o que puedan derivarse de la presencia de agentes químicos en el lugar de trabajo o de cualquier actividad con agentes químicos. Sus disposiciones serán aplicables a los agentes químicos peligrosos que estén o puedan estar presentes en el lugar de trabajo. Define agente químico como todo elemento o compuesto químico, por sí solo o mezclado, tal como se presenta en estado natural o es producido, utilizado o vertido, incluido el vertido como residuo, en una actividad laboral, se haya elaborado o no de modo intencional y se haya comercializado o no[8,9].

Como agente químico peligroso se entiende, según el RD 374/2001, el agente químico que puede representar un riesgo para la seguridad y salud de los trabajadores debido a sus propiedades fisicoquímicas, químicas o toxicológicas y a la forma en que se utiliza o se halla presente en el lugar de trabajo. Se consideran incluidos en esta definición, en particular:

• Los agentes químicos que cumplan los criterios para su clasificación como sustancias o preparados peligrosos establecidos, respectivamente, en la normativa sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, y envasado y etiquetado de sustancias peligrosas y en la normativa sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos, con independencia de que el agente esté clasificado o no en dichas normativas, con excepción de los agentes que únicamente cumplan los requisitos para su clasificación como peligrosos para el medio ambiente.

• Los agentes químicos que dispongan de un valor límite ambiental de los indicados en el apartado 4 del artículo 3 de dicho Real Decreto.

Este RD 174/2001 establece en su artículo 3 que el empresario debe hacer una evaluación de los riesgos para determinar las medidas específicas de prevención y protección de los trabajadores. Para llevar a cabo la evaluación de los riesgos se tendrán en cuenta, entre otros aspectos, las propiedades peligrosas del agente, las cantidades utilizadas y el tipo, nivel y duración de la exposición.

El objetivo del Reglamento CLP[10] es determinar qué propiedades de las sustancias y las mezclas deben conducir a su clasificación como peligrosas, para que sus peligros se identifiquen y comuniquen adecuadamente. Entre dichas propiedades se cuentan los peligros físicos, los peligros para la salud humana y los peligros para el medio ambiente, con inclusión de los peligros para la capa de ozono. El Anexo I de dicho reglamento incluye los requisitos de clasificación y etiquetado de sustancias y mezclas peligrosas. No se aplica a los medicamentos en la fase de producto terminado destinados al usuario final. Sí se aplica a los principios activos o excipientes que habitualmente manejamos en los SF para la elaboración de FM/PO, esto es a las materias primas. Los principios activos y excipientes pueden considerarse agentes químicos peligrosos en tanto que puedan originar efectos adversos en la salud de las personas sanas (los trabajadores) si están sometidas a su exposición. La tabla 1 recoge los distintos peligros para la salud contemplados en la parte 3 del Anexo 1 del Reglamento CLP[10]. Cada uno de ellos contempla una o más categorías de peligro.

El reglamento REACH[11] incluye en el Anexo II los requisitos para la elaboración de las FDS. El proveedor de una sustancia tiene la obligación de facilitar a su destinatario la FDS elaborada según el formato y contenido definidos en dicho Anexo. En ellas se identifican, entre otros, los peligros para la salud humana de la sustancia química. De esta forma se podrá realizar la correspondiente evaluación de los riesgos para la salud o la seguridad de los trabajadores a fin de adoptar las medidas necesarias para la protección de la salud humana y la seguridad en el trabajo.

Tabla 1
Peligros para la salud contemplados en el reglamento CLP[10]

1. Toxicidad aguda.
2. Corrosión o irritación cutáneas.
3. Lesiones oculares graves o irritación ocular.
4. Sensibilización respiratoria o cutánea.
5. Mutagenicidad en células germinales.
6. Carcinogenicidad.
7. Toxicidad para la reproducción.
8. Toxicidad especifica en determinados órganos, exposición única.
9. Toxicidad especifica en determinados órganos, exposiciones repetidas.
10. Peligro por aspiración.

Además si los agentes químicos cumplen criterios para su clasificación como cancerígeno o mutágeno en células germinales de categoría 1A o 1B (de acuerdo con los criterios que contempla la normativa relativa a clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas –Reglamento CLP–) y si se puede producir la exposición a estos agentes, se deberán aplicar las disposiciones del RD 665/1997[12,13].

Peligros para la salud del manipulador y medidas de protección necesarias en la exposición laboral a las materias primas:

Se obtuvo un listado de 67 materias primas consiguiendo 65 FDS de proveedores oficiales. La tabla 2 recoge los peligros para la salud de las materias primas evaluadas, los EPI y las instalaciones necesarias para su manipulación, especificados en las FDS.

Se encontraron 5 materias primas con toxicidad carcinógena, teratógena o reproductiva: acetónido de triamcinolona y borato sódico con toxicidad para la reproducción de categoría 1B; captopril y enalapril maleato con toxicidad para la reproducción de categoría 2; fenol cristalizado con mutagenicidad en células germinales de categoría 2.

Según la información de las FDS, 60 de las 65 materias primas se debían manipular con algún EPI (protección respiratoria, cutáneo y/u ocular). Solo 14 de las 60 FDS hacían especificaciones sobre cómo debían ser los EPI. Determinados proveedores siempre incluían estas especificaciones mientras que otros simplemente hacían referencia a la necesidad del EPI.

21 sustancias requerían ser manipuladas bajo sistemas de extracción mecánica de aire. Sin embargo, sólo 10 de las 21 FDS especificaban la necesidad de cabina de humos química/vitrina extractora.

DISCUSIÓN

La información de los peligros para la salud de los trabajadores expuestos a productos químicos está recogida en las FDS. En tanto que los principios activos y excipientes utilizados en la elaboración de FM/PO son agentes químicos, para poder realizar correctamente la evaluación de los riesgos derivados de su exposición deben solicitarse las FDS a los proveedores de los mismos, así como cualquier otra información necesaria.

Pero en la elaboración de FM/PO en los SF además se manipulan medicamentos destinados al usuario final. En este caso los documentos de referencia a tener en cuenta desde el punto de vista de la seguridad laboral serían las listas de NIOSH, el Documento Técnico sobre Medidas de Prevención para la Preparación y Administración de Medicamentos Peligrosos del INSHT y las Fichas Técnicas aprobadas por la AEMPS[29]. No se tienen en cuenta las FDS de sus componentes a no ser que no existan dichas recomendaciones por haber sido comercializadas posteriormente a la evaluación. Es la razón por la cual excluimos de nuestro estudio los medicamentos autorizados por la AEMPS. Sin embargo, frente a una exposición potencial a agentes químicos derivada de la manipulación de medicamentos destinados al usuario final se deberán evaluar los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores originados por dichos agentes y si existiera un riesgo para la salud y la seguridad de los trabajadores, serían de aplicación las medidas específicas de prevención, protección y vigilancia de la salud establecidas en los artículos 5, 6 y 7 del RD 374/2001. Así nos informó el INSHT en consulta realizada al respecto[30]. Para la evaluación de dichos riesgos habría que tener en cuenta todos los peligros para la salud recogidos en la FDS de los principios activos y excipientes del medicamento (no solo los criterios de peligrosidad de NIOSH) y también aspectos como las cantidades manipuladas, el tipo, nivel y duración de la exposición de los trabajadores, según artículo 3 del RD 174/2001. Por ejemplo, en la FDS de lanzoprazol se especifica irritación cutánea, ocular y toxicidad específica en determinados órganos - Exposiciones única (Tabla 3). Medicamentos comercializados con lansoprazol no aparecen en el documento técnico del INSHT por no cumplir criterios de peligrosidad de NIOSH y en las fichas técnicas de los medicamentos que lo contienen no se especifican precauciones especiales en la manipulación que protejan al trabajador. En la manipulación de presentaciones de lanzoprazol cápsulas autorizadas por la AEMPS, nos planteamos si tendríamos que revisar la FDS de dicho principio activo para la prevención de otros riesgos. Según consulta realizada al INSHT[30] de no requerir manipulación por parte de los trabajadores no sería necesario adoptar precauciones especiales, pero de manipularse se debe evaluar el riesgo, para conocer la posibilidad de exposición y la necesidad de adoptar medidas preventivas.

Por otro lado hay materias primas que contemplan peligros para la salud incluidos en los criterios de peligrosidad de NIOSH para clasificar el medicamento como peligroso (lo que obligaría a manipularlas con los sistemas de protección para la salud adecuados) y sin embargo se han detectado medicamentos destinados a usuario final que contiene dicha materia prima que no están clasificados como MP. Por ejemplo, en la FDS de acetónido de triamcinolna[14], en la identificación de peligros según Reglamento CLP, figura toxicidad para la reproducción (Categoría 1B) y sin embargo los medicamentos comercializados que contienen triamcinolona no figuran en el documento técnico del INSHT. Igualmente, borato sódico presenta toxicidad para la reproducción en categoría 1B, captopril y enalapril presentan toxicidad para la reproducción en categoría 2 y fenol presenta mutagenicidad en células germinales en categoría 2. ¿Habría que evaluar si las FM/PO elaboradas con principios activos/excipientes con criterios de peligrosidad según NIOSH deben considerarse como MP? En caso de tratarse de FM tipificadas o PO, ¿debería contener el Formulario Nacional información sobre la seguridad ante una exposición laboral?

Sería deseable, tal y como se recomienda para los MP[31], incluir en los procesos de elaboración de FM/PO los aspectos a considerar desde el punto de vista de la seguridad de los trabajadores o incluso otros riesgos contemplados en las FDS de las materias primas como los riesgos para el medio ambiente.

Atendiendo a los resultados de la evaluación de los EPI necesarios en la manipulación de las materias primas, llama la atención que dependiendo del proveedor que haya proporcionado la FDS, se especifiquen el tipo de mascarilla o guantes, cuando el Reglamento REACH establece que se deben indicar siempre.

También resulta llamativo que sustancias como la glicerina, el nipasol o la vaselina líquida que pueden producir irritación ocular, no requieran manipulación con gafas de seguridad, según las FDS consultadas.

Vol. 28 Nº 1 2018

Tabla 2
Peligros para la salud de las materias primas, EPI e instalaciones para su manipulación segura

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
ACEITE DE OLIVA VIRGEN	Líquido	No peligroso	No necesita protección respiratoria ni de manos ni de ojos	No se recomienda ninguna medida especial	FDS de Acofarma[14]
ACETONA	Líquido	Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede provocar somnolencia o vértigo	Utilizar protección respiratoria, guantes de protección, gafas de seguridad, traje protector y calzado de seguridad. La FDS especifica características de todos los EPI	Se recomienda extracción localizada en zona de trabajo	FDS de Quimipur[15]
ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL	Líquido	Corrosión cutánea 1A: provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves	Utilizar ropa de protección si peligro de proyecciones, protección respiratoria (filtro A-P2), guantes de protección de neopreno o caucho natural y gafas de seguridad o pantalla facial	Manipular en áreas bien ventiladas y lejos de fuentes de ignición	FDS de Quimipur[15]
ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO CRISTAL PH. EUR.	Polvo	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Lesiones oculares graves (Categoría 1): provoca lesiones oculares graves. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada en presencia de polvo, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
ÁCIDO LÁCTICO 85-90% PH. EUR.	Líquido	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Lesiones oculares graves (Categoría 1): provoca lesiones oculares graves	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, guantes de protección y gafas de protección. Recomendable protección preventiva de la piel	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
ÁCIDO SALICÍLICO PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Lesiones oculares graves (Categoría 1): provoca lesiones oculares graves	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, guantes de protección y gafas de protección. Recomendable protección preventiva de la piel	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO	Polvo	Corrosión cutánea (Categoría 1A): provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves	Utilizar máscara respiratoria, guantes químico resistentes, traje de protección y protección ocular	Asegurar suficiente ventilación/aspiración en el puesto de trabajo	FDS de Fagron Ibérica[16]
AGUA PURIFICADA	Líquido	No peligroso	No necesita protección respiratoria ni de manos ni de ojos. La FDS únicamente especifica calzado de trabajo	Proveer ventilación adecuada mediante buena extracción-ventilación local y un buen sistema general de extracción	FDS de Guinama[17]
ALMIDÓN DE ARROZ	Polvo	No peligroso	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes de químico resistente y gafas de seguridad	Extracción mecánica. Ducha de seguridad y baño ocular	FDS de Acofarma[14]

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
ARTICAINA CLORHIDRATO	Polvo	Toxicidad aguda (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión	Protección según exposición. Utilizar guantes (la FDS especifica sus características) y gafas protectoras	Manejar en una campana de humos	FDS de Sanofi Aventis[18]
BASE BEELER (PREPARACIÓN GALÉNICA)	Sólido	No peligroso	Utilizar ropa de protección adecuada, guantes de látex y gafas de seguridad	Ventilación adecuada de los locales de almacenamiento y trabajo	FDS de Acofarma[14]
CANTARIDINA PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 2): mortal en caso de ingestión. Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar aparato respirador adecuado, guantes resistentes a los productos químicos, gafas de seguridad y otras prendas protectoras	Uso solo en cabina de humos química. Ducha de seguridad y baño ocular	FDS de Acofarma[14]
CAPTOPRIL	Polvo	Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel. Toxicidad para la reproducción (Categoría 2): se sospecha que perjudica la fertilidad o daña al feto (¥¥)	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad química	Usar únicamente dentro de cabina de humos química. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA PH. EUR.	Polvo	No peligrosa	Utilizar máscara de respiración homologada si presencia de polvo, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
CERA BLANCA B.P.	Sólido	No peligrosa	No necesita medidas de protección en su manipulación	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
CINC OXIDO PH. EUR.	Polvo	No peligroso	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo y guantes de protección	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
CINC SULFATO PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Lesiones oculares graves (Categoría 1): provoca lesiones oculares graves	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de protección química	Extractor mecánico	FDS de Acofarma[14]
COBRE SULFATO PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Usar únicamente dentro de una cabina para humos quí-mica. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]

Vol. 28 Nº 1 2018

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
CODEÍNA FOSFATO HEMIHIDRATO PH. EUR., B.P., USP.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 3): tóxico en caso de ingestión	Medidas según la exposición. Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, guantes protectores (la FDS especifica sus características) y protección ocular. Protección preventiva de la piel	Trabajar bajo vitrina extractora	FDS de Merck[19]
COLISTINA SULFATO	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 3): tóxico en caso de ingestión	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, extractor mecánico. Guantes químico resistentes y gafas de seguridad química	Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
COLODIÓN ELÁSTICO	Líquido	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede provocar somnolencia o vértigo	Utilizar calzado y ropa antiestáticos. Protección respiratoria, de piel y ocular (la FDS específica las características de todos los EPI)	Proveer una ventilación adecuada, lo cual puede conseguirse mediante una buena extracción-ventilación local y un buen sistema general de extracción	FDS de Guinama[17]
DIFENCIPRONA	Polvo	Irritación o corrosión cutáneas (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel. Lesiones oculares graves o irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos-Exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar protección respiratoria a altas concentraciones, guantes y ropa para evitar la exposición de la piel y gafas de seguridad química	Controles ingeniería: utilizar recintos de proceso, ventilación local u otros controles de ingeniería para controlar los niveles en el aire. Ducha de seguridad y baño ocular	FDS de Acofarma[14]
DILTIAZEM CLORHIDRATO	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
DIMETILSULFOXIDO B.P.	Líquido	Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave	Utilizar protección respiratoria en presencia de vapores/aerosoles (filtro A), guantes de protección y gafas de seguridad. Protección preventiva de la piel	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
ENALAPRIL MALEATO	Polvo	Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel. Toxicidad para la reproducción (Categoría 2): se sospecha que perjudica la fertilidad o daña al feto (¥¥)	Utilizar ropa de protección adecuada, mascarilla en presencia de polvo, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
FAMOTIDINA	Polvo	No peligrosa	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración aprobada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extracción mecánica. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
FENOL	Cristales	Toxicidad aguda oral (Categoría 3): tóxico en caso de ingestión. Toxicidad aguda por inhalación (Categoría 3): tóxico en caso de inhalación. Toxicidad aguda cutánea (Categoría 3): tóxico en contacto con la piel. Corrosión cutánea (Categoría 1B): provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. Mutagenicidad en células germinales (Categoría 2): se sospecha que provoca defectos genéticos (§). Toxicidad específica en determinados órganos – exposiciones repetidas (Categoría 2): provoca daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extractor mecánico. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
FOSFATO DISÓDICO DODECAHIDRATADO PH. EUR.	Polvo	No peligrosa	Protección según exposición. Utilizar mascarilla filtro P1, guantes de protección (la FDS especifica sus características) y gafas de seguridad	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Merck[20]
GLICERINA RFE/PH. EUR.	Líquido	Irritación ocular (Categoría 2): Provoca irritación ocular grave	Utilizar protección respiratoria ante vapores/aerosoles y guantes de protección	No especifica condicioneses-peciales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
GOMENOL NATURAL	Líquido	Lesiones oculares graves o irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave Irritación o corrosión cutáneas (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel	Utilizar máscara de respiración homologada en caso de formarse vapores, guantes químico resistentes, gafas de seguridad y ropa de protección adecuada	Ducha de seguridad y baño para ojos	FDS de Guinama[17]
HIDROXIETILCELULOSA RFE/ PH. EUR.	Polvo	No peligrosa	Utilizar máscara de respiración homologada si presencia de polvo, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Ducha de seguridad y baño para ojos	FDS de Acofarma[14]
HIERRO (III) CLORURO 6-H2O PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Lesiones oculares graves (Categoría 1): provoca lesiones oculares graves	Medidas según la exposición. Utilizar gafas de seguridad ajustadas al contorno del rostro, guantes de protección (la FDS especifica sus características), prendas de protección y mascarilla con filtro B -(P2)	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Merck[21]

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
HISTAMINA DICLORHIDRATO	Polvo	Sensibilización respiratoria (Categoría 1): puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias. Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel	Utilizar protección respiratoria filtro P1, guantes de protección, gafas de protección y ropa de trabajo protectora	Asegurar suficiente ventilación/aspiración en el puesto de trabajo.	FDS de Fagron[22]
IVERMECTINA RFE/PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 3): tóxico en caso de ingestión	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración aprobada, guantes químico-resistentes y gafas de seguridad	Utilizar solamente dentro de una cabina de humos química. Ducha de seguridad y baño ocular	FDS de Acofarma[14]
JARABE SIMPLE	Líquido	No peligrosa	Utilizar protección respiratoria cuando existe peligro de exponerse a altas concentraciones de vapor, guantes, ropa adecuada y gafas de seguridad	Salas de trabajo ventiladas	FDS de Acofarma[14]
LACTOSA PH. EUR.	Polvo	No peligrosa	No se precisa protección respiratoria ni de manos ni de ojos	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
LANSOPRAZOL	Polvo	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2A): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos - Exposiciones única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar mascarilla homologada P1, guantes de PVC, gafas químicas o de seguridad	Debe ser tratado siempre en un sistema cerrado. Normalmente se requiere tanto extracción local como ventilación general del lugar de trabajo	FDS de Uquifa[23]
LIDOCAÍNA CLORHIDRATO PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 3)	Utilizar aparato respirador adecuado, guantes de protección química, gafas de seguridad y otras prendas protectoras	Usar solo en cabina de humos química. Ducha de seguridad y baño ocular	FDS de Acofarma[14]
MESALACINA (Ácido 5-Aminosalicílico)	Polvo	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, protección de manos y de ojos. Recomendable una protección preventiva de la piel	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
MINOXIDIL PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad química	Extracción mecánica. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
NIPAGIN PH. EUR. (METILPARABEN PH. EUR.)	Polvo	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, guantes de protección y gafas de seguridad	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
NIPASOL PH. EUR. (PROPILPARABEN PH. EUR.)	Polvo	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar guantes protectores	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
NISTATINA	Polvo	No peligrosa	Usar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extractor mecánico	FDS de Acofarma[14]
NITROGLICERINA 2%	Polvo	Toxicidad aguda por inhalación (Categoría 3): tóxico en caso de inhalación. Toxicidad aguda cutánea (Categoría 3): tóxico en contacto con la piel. Toxicidad aguda oral (Categoría 3): tóxico en caso de ingestión	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad química	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
ORABASE	Sólido	No peligroso	No es necesario equipo de protección individual	Medidas técnicas: proveer una ventilación adecuada, lo cual puede conseguirse mediante una buena extracción-ventilación local y un buen sistema general de extracción	FDS de Guinama[17]

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
PIPERACILINA	Polvo	Sensibilización respiratoria (Categoría 1): puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación. Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel	Utilizar protección respiratoria (filtro P1), guantes químico-resistentes, gafas de seguridad, traje protector	Asegurar una ventilación adecuada	FDS de Farmastur[24] proporcionada por Eumedica Pharma-ceuticals Industries
POTASIO CLAVULANATO + AVICEL® 1:1	Polvo	Toxicidad aguda por inhalación (Categoría 4): nocivo en caso de inhalación Toxicidad aguda cutánea (Categoría 4): nocivo en contacto con la piel	Utilizar protección respiratoria adecuada, guantes de de protección química, ropa protectora y gafas de seguridad	Ventilación adecuada	FDS de Fermic[25], proporcionada por Normon
POTASIO CLAVULANATO + SYLOID® 1:1	Polvo	Toxicidad aguda por inhalación (Categoría 4): nocivo en caso de inhalación Toxicidad aguda cutánea (Categoría 4): nocivo en contacto con la piel	Utilizar protección respiratoria adecuada, guantes de de protección química, ropa protectora y gafas de seguridad	Ventilación adecuada	FDS de Fermic[26], proporcionada por Normon
POTASIO METABISULFITO	Polvo	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extracción mecánica. Utilizar únicamente dentro de una cabina para humos química. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
POTASIO PERMANGANATO PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión	Utilizar máscara de respiración homologada en presencia de polvo (filtro P2), guantes químico resistentes y gafas de seguridad. Protección preventiva de la piel	Ventilación adecuada. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
POTASIO YODURO PH. EUR.	Polvo	No peligrosa	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, guantes protectores y gafas de seguridad. Recomendable una protección preventiva de la piel	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
PROPILENGLICOL PH. EUR.	Líquido	Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave	Utilizar protección respiratoria en presencia de vapores/aerosoles y guantes protectores	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
RABEPRAZOL SÓDICO	Polvo	Toxicidad aguda oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irrita-ción cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única: puede irritar las vías respiratorias	Utilizar ropa de protección, máscara contra polvo/aerosol con filtro tipo P3, guantes de protección y gafas de seguridad (la FDS especifica las características de la máscara respiratoria y de la ropa de protección)	El puesto de trabajo ha de estar bien ventilado. Prever fuentes de emergencia para el lavado de ojos y duchas de seguridad en las áreas con riesgo de exposición	FDS de Moesh[27]

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
SÓDICO BICARBONATO	Polvo	No peligroso	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extracción mecánica. Ducha de seguridad y baño para ojos	FDS de Acofarma[14]
SODIO BORATO PH. EUR.	Polvo	Toxicidad para la reproducción (Categoría 1B): puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto (¥)	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, guantes de protección y gafas de seguridad	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
SODIO METABISULFITO	Polvo	Toxicidad aguda (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Lesiones oculares graves (Categoría 1): provoca lesiones oculares graves	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo, guantes protectores y gafas protectoras. Protección preventiva de la piel	No especifica condiciones especiales de las instalaciones en la manipulación	FDS de Acofarma[14]
SULFADIACINA PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda, oral (Categoría 4): nocivo en caso de ingestión. Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave. Sensibilización respiratoria (Categoría 1): puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación. Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extracción mecánica. Ducha de seguridad y baño para ojos	FDS de Acofarma[14]
SULFAMETOXAZOL PH. EUR.	Polvo	Irritación cutánea (Categoría 2): provoca irritación cutánea. Irritación ocular (Categoría 2: provoca irritación ocular grave. Sensibilización cutánea (Categoría 1): puede provocar una reacción alérgica en la piel. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias.	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extracción mecánica. Ducha se seguridad y baño para ojos	FDS de Acofarma[14]
TALCO EXTRA 00000 PH. EUR.	Polvo	Toxicidad aguda por inhalación (Categoría 4): nocivo en caso de inhalación	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo y guantes de protección	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]

Vol. 28 Nº 1 2018

Tabla 2 (cont.)

Productos	Presentación	Peligros para la salud (según parte 3 del CLP)	Equipos de protección individual	Instalaciones necesarias	Fuente
TAZOBACTAM ÁCIDO	Polvo	Irritación cutánea: Categoría 2: provoca irritación cutánea. Irritación ocular: (Categoría 2A): provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos (stot) - exposición única (Categoría 3): puede irritar las vías respiratorias	Utilizar traje protector, protección respiratoria (filtro P1), guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Asegurar una ventilación adecuada.	FDS de Farmastur[28] proporcionada por Eumedica Pharmaceuticals Industries
TRIAMCINOLONA ACETÓNIDO	Polvo	Toxicidad para la reproducción (Categoría 1B): puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto (¥)	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración aprobada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Utilizar únicamente dentro de cabina para humos química. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
UREA	Polvo	No peligrosa	Utilizar protección respiratoria en presencia de polvo y guantes de protección	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
VASELINA FILANTE	Líquido	No peligrosa	Utilizar ropa de protección adecuada, máscara de respiración homologada, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Extracción mecánica. Ducha de seguridad y baño para los ojos	FDS de Acofarma[14]
VASELINA LÍQUIDA	Sólido	Irritación ocular (Categoría 2): provoca irritación ocular grave	Utilizar protección respiratoria en presencia de vapores/aerosoles y guantes protectores	Sin otras exigencias	FDS de Acofarma[14]
YODO RESUBLIMADO	Polvo	Toxicidad aguda, inhalación (Categoría 4): nocivo en caso de inhalación. Toxicidad aguda, cutáneo (Categoría 4): nocivo en contacto con la piel	Utilizar máscara de respiración homologada en presencia de vapores/aerosoles, guantes químico resistentes y gafas de seguridad	Utilizar únicamente dentro de una cabina para humos química. Ducha de seguridad y baño, para los ojos	FDS de Acofarma[14]

(¥) En la toxicidad para la reproducción en categoría 1B se incluyen sustancias de las que se supone que son tóxicos para la reproducción humana en base fundamentalmente a la existencia de datos procedentes de estudios con animales. Estos datos deben proporcionar pruebas claras de la existencia de un efecto adverso sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si no fuera así, demostrar que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos tóxicos[10].
(¥¥) En la toxicidad para la reproducción en categoría 2 se incluyen sustancias de las que se sospecha que son tóxicos para la reproducción humana cuando hay pruebas en humanos o en animales, apoyadas quizás por otra información suplementaria, de la existencia de efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, que no son lo suficientemente convincentes como para clasificar la sustancia en la categoría 1[10].
(§) En la mutagenicidad en categoría 2 se incluyen sustancias que son motivo de preocupación porque pueden inducir mutaciones hereditarias en las células germinales humanas basados en pruebas positivas de experimentos llevados a cabo con mamíferos o, en algunos casos *in vitro*[10].

Tabla 3
Identificación de los peligros de lansoprazol[23]

Irritación cutánea - Categoría 2 - Atención (CLP: Skin Irrit. 2) H315: provoca irritación cutánea. Irritación ocular - Categoría 2A - Atención (CLP: Eye Irrit. 2) H319: provoca irritación ocular grave. Toxicidad específica en determinados órganos - Exposiciones única - Irritación de las vías respiratorias - Categoría 3 - Atención (CLP: STOT SE 3) H335: puede irritar las vías respiratorias.

CONCLUSIONES

Las materias primas utilizadas en la elaboración de medicamentos son agentes químicos y por tanto les son de aplicación el RD 174/2001 sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. La peligrosidad del agente químico no incluye sólo aspectos de carcinogenicidad y mutagenicidad sino cualquier clase de peligro físico o para la salud, recogidos todos ellos en la FDS. La normativa vigente recoge que es necesario realizar una evaluación de los riesgos a los que se expone el manipulador de dichas materias primas para determinar las medidas específicas de prevención y protección. Esta evaluación incluye analizar, entre otros aspectos, las propiedades de peligrosidad de la materia prima (recogidas en las FDS), y las características de la exposición. Esto se debe contemplar en los procesos de elaboración de FM/PO.

La gran mayoría de las materias primas analizadas deben manipularse con EPI. Sin embargo hay falta de especificidad en las FDS en cuanto a las características específicas que deben cumplir los EPI y los sistemas de extracción. Es necesario evaluar los riesgos del personal manipulador y estudiar las FDS en colaboración con los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales para establecer las medidas de protección individuales y estructurales necesarias para manipular materias primas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Oficial del Estado. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE núm 269, de 10/11/1995.
2. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. Cincinnati, OH; U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health; 2016.
3. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016.
4. Marisa Gaspar Carreño, Ruben Achau Muñoz, Fátima Torrico Martín, Juan José Agún González, José Cristobal Sánchez Santos, Ana Cristina Cercos Letí, Pedro Ramos Orozco. Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos. Farrm Hosp. 2017;41(2):222-256. DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10621.
5. Beatriz G García-Alcántara, Catalina Perelló Alomar, Elena Moreno Centeno, Pilar Modamio, Eduardo L Mariño y Olga Delgado Sánchez. Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia. Farm Hosp. 2017;41(2):257-269. DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10689.
6. Rubén Achau Muñoz, Marisa Gaspar Carreño, Ana Ponce Sillas, Juan Francisco Márquez Peiró, Juan José Agún González, José Cristóbal Santos Sánchez ¿Podemos hablar de la existencia de productos sanitarios peligrosos? Farm Hosp. 2017;41(4):571-572. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10794.
7. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. BOE núm. 65 de 16/03/2001.
8. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 374/2001 sobre la Protección de la Salud y Seguridad de los Trabajadores contra los Riesgos Relacionados con los Agentes Químicos durante el Trabajo. BOE núm. 104 de 01/05/2001.
9. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2013.
10. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) nº 1907/2006 (Reglamento CLP). Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento de 31/12/2008.
11. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de diciembre de 2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n o 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n o 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (Reglamento REACH). Diario Oficial de la Unión Europea núm L 396 de 30/12/2006.
12. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE núm 124 de 24/05/1997.
13. Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT), Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT), O.A., M.P.; 2017.
14. Acofarma. Fichas de seguridad-Descargas [Base de datos en internet] Barcelona: Acofarma. 2014 [Citado

28 de diciembre de 2017] Disponible en: http://www.acofarma.com/es/formulacion-magistral/fichas-de-seguridad.
15. Quimipur, S.L.U. Productos químicos [Base de datos en internet] Madrid: Quimipur S.L.U. 2011 [Citado 28 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://quimipur.com/productos/productos-quimicos.
16. Fagron Iberica, S.A.U. Ficha de datos de seguridad del Ácido tricloroacético. 36ª versión. Barcelona: Fagron Iberica, S.A.U; 2017.
17. Guinama. Productos químicos [Base de datos en internet] Madrid: Guinama. [Revisada el 05/04/2016; Citado 28/12/2017]. Disponible en: https://www.guinama.com/materia-prima.html.
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Ficha de datos de seguridad de Clorhidrato de articaína. Versión 3.3. Frankfurt am Main: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH; 2016.
19. Merck KGaA. Ficha de datos de seguridad de Codeína fosfato hemihidrato. Versión no indicada. Darmstadt: Merck KGaA; 2004.
20. Merck KGaA. Ficha de datos de seguridad de Fosfato disódico dodecahidratado Ph. Eur. Versión 9.1. Darmstadt: Merck KGaA; 2014.
21. Merck KGaA. Ficha de datos de seguridad de Hierro (III) cloruro 6-H2O Ph. Eur. Versión 10.0. Darmstadt: Merck KGaA; 2014.
22. Fagron Iberica, S.A.U. Ficha de datos de seguridad de 2-Imidazol-4-iletilamina, diclorhidrato. Versión 15. Barcelona: Fagron Iberica, S.A.U; 2010.
23. Unión Químico Farmacéutica, S.A. Ficha de datos de seguridad de Lansoprazol. Ed 1-1. Barcelona. Unión Químico Farmacéutica, S.A.; 2011.
24. Farmastur 2010, S.L. Ficha de datos de seguridad de Piperacilina. Versión 01. Asturias. Farmastur 2010, S.L.; 2013.
25. Fermic S.A. de C.V. Safety Data Sheet Potassium clavulanate + Avicel 1:1. Revisión 1.0. México D.F. Fermic S.A. de C.V.; 2012.
26. Fermic S.A. de C.V. Safety Data Sheet Potassium clavulanate + Syloid 1:1. Revisión 1.0. México D.F. Fermic S.A. de C.V.; 2012.
27. Moesh Catalana S.L. Ficha de datos de seguridad de Rabeprazol. Versión 7.0. Barcelona. Moesh Catalana S.L.; 2015.
28. Farmastur 2010, S.L. Ficha de datos de seguridad de Tazobactam acido. Versión 02. Asturias. Farmastur 2010, S.L.; 2013.
29. Rubén Achau Muñoz, José María Alonso Herreros, Marisa Gaspar Carreño, Olga Delgado Sánchez, Eva González-Haba Peña, Ana Cris Cercós Lletí. Consulta a la lista de SEFH el 17/02/2017: medicamentos peligrosos: clasificación IARC y Clasificación ficha de seguridad. Madrid. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017 [Citado 28/12/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/listasefh/20170220_consulta%20colaboracion.pdf.
30. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Respuesta escrita a la consulta escrita realizada al Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Referencia 0832.17. 19/04/2017.
31. VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Medicamentos peligrosos (nº 6). Barcelona; Bayer Hispania SL, 2016 [Citado 28/12/2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/Monografias_FH_Medicamentos_Peligrosos.pdf.

Casos Clínicos

Nutrición parenteral domiciliaria en una paciente pediátrica diagnosticada de síndrome de intestino corto

Rev. OFIL 2018, 28;1:77-78

Fecha de recepción: 16/05/2017 - Fecha de aceptación: 14/06/2017

García-Queiruga M, Feal Cortizas B, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz MI
Servicio de Farmacia Complexo Hospitalario Universitario A Coruña (España)

RESUMEN

Introducción: El síndrome de intestino corto es la causa más frecuente de fracaso intestinal en niños provocando malabsorción de nutrientes y desequilibrio hidroelectrolítico. Frecuentemente es necesaria nutrición parenteral. Sin embargo la nutrición parenteral de larga duración puede dar lugar a complicaciones infecciosas, metabólicas, mecánicas y psicosociales.
Presentación del caso: niña con síndrome de intestino corto que desde el nacimiento y hasta que recibe trasplante multivisceral dependió de la nutrición parenteral domiciliaria.
Conclusiones: La nutrición parenteral domiciliaria proporcionó los nutrientes necesarios para el desarrollo y crecimiento del paciente hasta la realización de trasplante multivisceral. Permitió reducir costes de hospitalización y mejorar la calidad de vida de la niña y su familia. Debido a las posibles complicaciones, es necesario un estrecho seguimiento clínico, así como facilitar una adecuada formación a la familia. La elaboración de la nutrición parenteral en el Servicio de Farmacia hospitalaria supuso un importante ahorro para el sistema sanitario.

Palabras clave: **Síndrome de intestino corto, nutrición parenteral domiciliaria, pediatría.**

Home parenteral nutrition in a female paediatric patient diagnosed with short bowel syndrome

SUMMARY

Introduction: Short bowel syndrome is the most frequent cause of intestinal failure in children, causing the malabsorption of nutrients and hydroelectrolytic imbalance. In many cases treatment with parenteral nutrition is required, although in the long term this may lead to infectious, metabolic, mechanical and psychosocial complications.
Case presentation: a young girl with short bowel syndrome since birth who is dependent on home parenteral nutrition until she receives a multivisceral transplant.
Conclusions: Home parenteral nutrition provided the nutrients necessary for the patient's development and growth until the multivisceral transplant was carried out. It allowed for a reduction in hospitalisation costs and improved the quality of life of both the child and her family. Close clinical monitoring is required due to the complications that may arise, as well as providing the family the appropriate training. Preparing the parenteral nutrition in the hospital Pharmacy Service allowed for considerable savings for the health system.

Key Words: **Short bowel syndrome, home parenteral nutritition, pediatric.**

Correspondencia:
Marta García-Queiruga
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
(Servicio de Farmacia)
C/As Xubias, 84 - 1ª planta
15006 A Coruña
Correo electrónico: marta.garcia.queiruga@sergas.es

CASO CLÍNICO

El síndrome de intestino corto (SIC) es la causa más frecuente de fracaso intestinal en niños y provoca malabsorción de nutrientes llevando a la dependencia de la nutrición parenteral[1]. Entre las causas más frecuentes de SIC en niños se encuentran enterocolitis necrotizante, atresia intestinal y vólvulos intestinales. Su incidencia es 3-5 casos/100.000 nacimientos/año[2], el coste anual del tratamiento es de 100.000-150.000$, y en aquellos pacientes en los que debe mantenerse indefinidamente la nutrición parenteral (NP) la tasa de mortalidad a los cinco años se aproxima al 30%[3].

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) permite integrar al paciente en su vida familiar y social, pero no está exenta de complicaciones potencialmente mortales, como sepsis, enfermedad hepática terminal y trombosis vascular[4].

A continuación se describe el caso de una paciente pediátrica diagnosticada de SIC por enterocolitis necrotizante neonatal tratada con NPD hasta el momento del trasplante multivisceral a los 2 años y 8 meses de edad.

Paciente prematuro, con 30 semanas de edad gestacional, que es operada por ascitis quilosa neonatal. Desarrolla enterocolitis necrotizante, realizándose resección ileal e ileostomía. Tras múltiples intervenciones presenta SIC, con remanente de 12 cm de yeyuno no dilatado en continuidad con ciego, y sin válvula ileocecal, por lo que no es posible la realización de técnicas de alargamiento tipo STEP. Desde el nacimiento recibe NP y aportes enterales pero no puede reducirse la NP y se diagnostica fracaso intestinal, siendo candidata a trasplante intestinal. Tras 9 meses, recibe el alta con NPD ciclada en 16 horas, y se adiestra a los padres en la administración y manejo del catéter central tipo Broviac®. Recibe NPD durante 32 meses presentándose diferentes complicaciones: mecánicas (requirió 2 recolocaciones por obstrucción y salida accidental del catéter), infecciosas (4 episodios de infección del catéter) y metabólicas (hepatopatía y colestasis).

A los 2 años y 8 meses de edad, alcanzó una situación clínica estable con evolución favorable, con un peso de 8,8 Kg, por debajo del tercer percentil, y aceptable tolerancia oral pero dependiente de NPD (con aportes completos), por lo que se decidió trasplante intestinal y hepático debido a la hepatopatía asociada a NPD.

El aporte energético en ese momento era 1.505 kcal/día (125,5 kcal/kg), ligeramente por encima de las recomendaciones para niños de 1 a 3 años (102 kcal/kg/día).

Hasta el momento del trasplante, se prestó atención farmacéutica integral de forma ambulatoria, con la elaboración de la NPD en el Servicio de Farmacia hospitalaria y las fórmulas magistrales de los medicamentos no disponibles comercialmente permitiendo que la dispensación se realizase en un acto único. Se prepararon 960 NPD a las que se realizó 256 controles micriobiológicos y 256 de osmolaridad, con 100% de resultados conformes. El coste económico (incluyendo personal y material fungible) fue 13.169€/año. El coste evitado estimado durante los 32 meses de NPD fue 52.843€ en comparación al coste en un servicio de cátering.

El tratamiento farmacológico para sus comorbilidades asociadas incluyó omeprazol, bicarbonato, vitamina D3, ácido ursodeoxicólico, colestiramina, loperamida, vitamina K, bemiparina y metronidazol.

COMENTARIO

La NPD proporcionó los nutrientes necesarios para el crecimiento de la paciente hasta el trasplante, reduciendo además los costes de hospitalización y mejorando la calidad de vida del niño y su familia[5]. Sin embargo, no se encuentra libre de complicaciones importantes, lo que hace necesario un estrecho seguimiento clínico, así como un importante esfuerzo formativo en el manejo de estos dispositivos por parte del equipo clínico hacia el paciente y su entorno. Además, la preparación de la NPD en el Servicio de Farmacia supuso un importante ahorro para el sistema sanitario.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, et al. Short bowel síndrome and intestinal failure: consensus, definitions and overview. Clin Grastroenterol Hepatol. 2006;4:6-10.
2. Wallander J, Ewald U, Lackgren G, et al. Extreme short bowel syndrome in neonates: an indication for small bowel transplantation? Transplant Proc. 1992;24(3): 1230-1235.
3. Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. Mortality and economics in short bowel syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17(6):931-942.
4. Cordero Cruz M, Aguilella Vizacaíno MJ, González Fuentes C, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en niños en un hospital terciario entre los años 1993 y 2009. Nutr Hosp. 2012;27(1):262-265
5. Lago Rivero N, Mucientes Molina A, Paradela Carreiro C, Vázquez Gómez I, Arias Santos S, González Costas, et al. Nutrición parenteral domiciliaria en paciente con enfermedad de Crohn; a propósito de un caso. Nutr Hosp. 2012;27:1655-1657.

Casos Clínicos

Uso combinado de rituximab y romiplostim en púrpura trombocitopénica idiopática

Rev. OFIL 2018, 28;1:79-80

Fecha de recepción: 03/07/2017 - Fecha de aceptación: 13/09/2017

Meroño Saura MA, Rodríguez Martínez T, Ventura López M, Gómez Gil A
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia (España)

RESUMEN

La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida producida principalmente por dos mecanismos, la destrucción acelerada de plaquetas mediada por autoanticuerpos y una producción inadecuada de las mismas. Los síntomas y signos son muy variables, destacando las hemorragias mucocutáneas. El objetivo del tratamiento es aumentar las cifras de plaquetas hasta niveles capaces de prevenir las hemorragias.

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de PTI refractario a las terapias estándar y que precisa tratamiento combinado con romiplostim y rituximab, no reflejado en ficha técnica. Se observa un aumento mantenido del recuento plaquetario y un perfil de reacciones adversas leves. Son necesarios más estudios de seguridad y eficacia de esta combinación para considerarla una opción de tratamiento en la PTI.

Palabras clave: **Rituximab, romiplostim, púrpura trombocitopénica idiopática.**

Combined use of rituximab and romiplostim in idiopathic thrombocytopenic purpura: report of a case

SUMMARY

Primary immune thrombocytopenia is an autoimmune disorder produced by two mechanisms; premature platelet destruction mediated by autoantibodies and an impaired platelet production. Signs and symptoms are variable, highlighting mucocutaneous haemorrhages. Treatment aims to increase platelet counts to figures that can prevent bleeding.

We describe the case of a patient with PTI refractory to standard therapies and who need combined treatment with romiplostim and rituximab, an off-label combination. There is a sustained increase in platelet count and a mild adverse reaction profile. Further safety and efficacy studies of this combination are necessary to consider it a treatment option in the PTI.

Key Words: **Rituximab, romiplostim, idiopathic thrombocytopenic purpura.**

Correspondencia:
Mª Antonia Meroño Saura
Hospital Morales Meseguer
(Servicio de Farmacia)
Avda. Marqués de los Velez, s/n
30008 Murcia
Correo electrónico: toxims_15@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida que posee unas características clínicas y evolutivas muy diversas. Se produce principalmente por dos mecanismos, la destrucción acelerada de plaquetas mediada por autoanticuerpos y una producción inadecuada de las mismas.

La incidencia de PTI en adultos es de 0,2-0,4 casos por cada 10.000 habitantes por año, y la prevalencia, de alrededor de 2 pacientes con PTI crónica por 10.000. La PTI es considerada una enfermedad rara, ya que acorde a los datos epidemiológicos anteriores, la padecen menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes. Es muy frecuente en niños, ya que aproximadamente la mitad de los casos tienen lugar en este colectivo. Se distribuye de una forma bimodal en adultos, presenta un pico menor en adultos jóvenes, principalmente mujeres, y una incidencia mayor en ancianos sin apenas diferencias entre ambos sexos.

Los síntomas y signos de la PTI son muy variables entre los diferentes pacientes. Las hemorragias mucocutáneas, menorragia y anemia ferropénica ocurren principalmente en aquellos pacientes con un recuento plaquetario bajo ($<20x10^9$/l). Aunque el recuento plaquetario es un predictor pobre del riesgo hemorrágico, es ampliamente empleado en la práctica clínica habitual.

El recuento plaquetario es un predictor pobre, aunque ampliamente empleado del riesgo hemorrágico, siendo el sangrado previo y la edad indicadores independientes de hemorragia en PTI.

El objetivo del tratamiento es aumentar las cifras de plaquetas hasta niveles capaces de prevenir las hemorragias con relevancia clínica (generalmente $>30x10^9$ para evitar el sangrado), más que corregir las cifras hasta valores normales.

Ante un caso de PTI, los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento, principalmente la prednisona. Se recomienda una duración del tratamiento de aproximadamente 3 semanas, seguido de un descenso paulatino durante otras 3 semanas hasta su retirada. En casos de hemorragia grave también se recomienda el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IgIVs), siempre combinadas con los glucocorticoides.

Como tratamiento de segunda línea, se contempla la realización de esplenectomía. En pacientes esplenectomizados o en los que la esplenectomía esté contraindicada podrían emplearse agonistas del receptor de la trombopoyetina (ART). En pacientes refractarios a las terapias anteriores, como tercera línea se encuentra el rituximab con preferencia sobre el resto de fármacos[1-3].

En casos aislados, se ha visto que el uso concomitante de romiplostim y rituximab aumenta significativamente el recuento plaquetario en aquellos pacientes no respondedores a los tratamientos estándares[4,5].

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 51 años que ingresó por sospecha de trombocitopenia inmunitaria primaria. Como principales signos y síntomas presentaba malestar general, lesiones petequiales dispersas por todo el tronco, miembros inferiores y superiores, así como en mucosa de la cavidad oral. Además, trombopenia severa que no presentó sangrado activo ni fiebre.

El hemograma mostró trombopenia severa (plaquetas $2x10^3$uL). En el aspirado de médula ósea se observó leucocitosis, neutrofilia con desviación a la izquierda, confirmando trombocitopenia megacariocítica. En base a estos descubrimientos, junto a un resultado positivo en los anticuerpos antinucleares (ANA), se confirmó el diagnóstico de PTI.

Inició tratamiento estándar con prednisona a dosis de 100 mg/día con respuesta parcial (plaquetas $34x10^3$uL) al que se le añadió inmunoglobulinas intravenosas para una temprana recuperación. El recuento plaquetario se redujo a $7x10^3$ uL, por lo que se decidó pasar a la segunda línea de tratamiento administrando romiplostim.

Se inició romiplostim semanal (día 1) a 2 mcg/kg incrementando la dosis hasta 4 mcg/kg (día 15). Tras dos dosis de romiplostim y una transfusión de $5x10^3$ uL plaquetas (día 5) no se logró un incremento significativo en el recuento plaquetario.

Debido a la refractariedad al tratamiento aplicado, se administró rituximab (375 mg/m^2 una vez a la semana durante cuatro semanas) con indicación fuera de ficha técnica, el día 9 tras la primera dosis de romiplostim. El recuento plaquetario aumentó de $7x10^3$ uL a $13x10^3$ uL desde el día 1 al 9, respetivamente, hasta $243,3x10^3$ uL el día 39. El tratamiento con rituximab finalizó el día 32, continuando con romiplostim y prednisona hasta el día 155 que, por cifras de plaquetas mantenidas ($248x10^3$ uL), se suspendieron. El recuento plaquetario continuó ascendiendo, en ausencia de tratamiento, hasta $271,5x10^3$ uL.

Como efectos adversos, este paciente experimentó dolor lumbar y candidiasis asociados al romiplostim y rituximab respectivamente, que precisaron tratamiento con analgésicos y antifúngicos, además de leucocitosis potenciada a la asociación de ambos fármacos.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia en la PTI puede ir asociada con incremento en la destrucción de plaquetas y/o una producción insuficiente de las mismas. La asociación de un agente inmunomodulador con un ART puede incrementar la eficacia de ambos. Rituximab reduce la destrucción de plaquetas a través de un efecto inmunomodulador, deplecionando las células B. La respuesta es mantenida en un 40% de los casos tras dos años. Sin embargo, el incremento en el recuento plaquetario puede tardar varias semanas en obtenerse.

Por otro lado, los ART estimulan principalmente la producción de plaquetas, la cual no persiste tras la discontinuación del tratamiento.

En consecuencia el uso temporal de un ART puede considerarse al inicio de una PTI severa y sintomática, cuando las inmunoglobulinas y corticoides han fracasado.

A pesar de los beneficios observados de la asociación de ambos fármacos en casos aislados, son necesarios estudios que corroboren la eficacia y seguridad el uso combinado de romiplostim y rituximab en pacientes con PTI refractaria.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez R, García CG, Valcárcel D. Comparación de guías internacionales sobre púrpura trombocitopénica autoinmunitaria primaria. Comparison of international guidelines for primary autoimmune thrombocytopenia. 2014;143(9):408-19.
2. Lozano ML, Vicente V. Tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. TT - [Current treatment of primary immune thrombocytopenia]. Med Clin. [Internet]. 2014;142(9):399-405.
3. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llort A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). An Pediatría. [Internet]. Elsevier; 2011 Jun [cited 2017 Apr 21];74(6):414.e1-414.e8.
4. Veneri D, Soligo L, Pizzolo G, Ambrosetti A. The association of rituximab and a thrombopoietin receptor agonist in high-risk refractory immune thrombocytopenic purpura. Blood Transfus. 2015;13(4):694-5.
5. Pohlen M, Sargin B, Zicholl S, Bisping G, Müller-Tidow C, Berdel WE, et al. Combination of romiplostim and rituximab: Effective therapy of severe immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2010;84(4):362-4.

Cartas al Director

Áreas de incertidumbre en la duración del tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Rev. OFIL 2018, 28;1:81-82

Fecha de recepción: 19/05/2017 - Fecha de aceptación: 13/09/2017

Gallego Muñoz C[1], Olmos Gutiérrez L[2], Franco Miguel JJ[1], Urbieta Sanz E[3]
1 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia (España)
2 Licenciado en Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)
3 Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia (España)

Sr. Director:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es una enfermedad crónica recurrente que causa una importante morbimortalidad en pacientes hospitalizados y se observa cada vez con más frecuencia en pacientes ambulatorios. Cuando la ETEV se asocia a factores de riesgos desencadenantes se denomina secundaria o provocada y cuando no concurren factores desencadenantes se denomina idiopática o no provocada. El tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) es una medida eficaz para prevenirla[1].

El objetivo del tratamiento anticoagulante es reducir la incidencia de recurrencias al mínimo, pero manteniéndolo el menor tiempo posible para evitar el riesgo de hemorragias. Existe evidencia acerca de que la anticoagulación durante solo 4-6 semanas se asocia a un riesgo elevado de recurrencias tras la suspensión del tratamiento. Con periodos de anticoagulación algo más prolongados se reduce el riesgo de recurrencia y el número de sangrados relacionados con el tratamiento sigue siendo pequeño comparado con el número de nuevos episodios de tromboembolias que se previenen[2].

La guía del American College of Chest Physicians (ACCP) publicada en 2016[2] recomienda una duración de tratamiento con ACO de 3 meses de forma general en todos los pacientes y, una vez transcurrido este plazo, recomienda realizar una evaluación individualizada teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia y de sangrado. Este tiempo se ha establecido teniendo en cuenta que la evolución natural de la enfermedad puede cambiar con el tiempo y debe reevaluarse periódicamente. Sin embargo, en los pacientes con mayor riesgo de ETEV y bajo riesgo de sangrado, la guía recomienda una anticoagulación indefinida. Es importante resaltar que la guía no establece diferencias entre la TVP y la EP en cuanto al tiempo de anticoagulación, aunque la recurrencia (y consiguiente mortalidad) es más de 3 veces mayor si la presentación inicial es una EP.

En la ETEV secundaria, si no hay factores adicionales a considerar, 3 meses de tratamiento pueden ser suficientes. Cuanto más evidente es el desencadenante, más probabilidad hay de que al desaparecer su efecto se reduzca el riesgo de recurrencia. En estos casos, prolongar la anticoagulación expone a los pacientes a un riesgo desproporcionado de hemorragia grave[2].

En la ETEV idiopática los tratamientos de 3 meses están especialmente indicados si la carga trombótica es baja, la reserva cardiopulmonar es buena y el riesgo de sangrado es elevado. Sin embargo, en otros casos la decisión es más compleja[2].

En la práctica clínica habitual existe una tendencia a prolongar la anticoagulación oral, tanto en pacientes con ETEV secundaria como idiopática. En el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica[3] (RIETE), más del 50% de los pacientes con ETEV secundaria prolongan el tratamiento más allá de los 3 meses (datos no publicados). La presencia de factores de riesgo permanentes (ej: obesidad, déficits neurológicos, antecedentes familiares) unido al hecho de que existe evidencia que al suspender la anticoagulación el 22% de los pacientes tiene un nuevo episodio en 5 años[4], hace que los clínicos se sientan más cómodos prolongando el periodo de anticoagulación, incluso en la ETEV secundaria.

En resumen, las guías de práctica clínica hacen recomendaciones concretas sobre la duración del tratamiento con ACO en pacientes con ETEV para evitar recurrencias

Correspondencia:
Cristóbal Gallego Muñoz
C/Tahona, 16
41540 La Puebla de Cazalla (Sevilla)
Correo electrónico: toba_gallego@hotmail.com

en diferentes escenarios, pero no contemplan todos, y dejan áreas de incertidumbre, sobre todo en pacientes con ETEV idiopática. Ante la complejidad del asunto, los clínicos pueden alargar la duración de los tratamientos por la incertidumbre que les genera. En cualquier caso, lo que sí parece claro, es que es de vital importancia hacer controles durante el periodo de mayor riesgo (primer año) y extremar siempre las medidas de prevención de nuevos episodios (ej: inmovilización, cirugía, viajes).

La monitorización de tiempos de tratamiento con ACO según el perfil del paciente, el control de la adherencia farmacológica, la comprobación de posibles interacciones medicamentosas entre ACO y otros fármacos unido a una educación en salud de calidad con el objetivo de eliminar factores de riesgo modificables que pudieran contribuir en una posible recurrencia de ETEV son a nuestro juicio aspectos claves que deben asumir los farmacéuticos a cualquier nivel asistencial; todo por el bien de los pacientes presentes y futuros.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med. 1997;336:393-8.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149:315-52.
3. Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE). [consultado 16 mayo 2017]. Disponible en: http://www.riete.org.
4. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient level meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010;8:2436-42.

Cartas al Director

Implementación de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia para leishmaniasis cutánea en un centro de salud rural peruano

Rev. OFIL 2018, 28;1:83-84

Fecha de recepción: 25/03/2017 - Fecha de aceptación: 25/06/2017

Ríos León KG
Centro de Salud I-4 El Faique-Piura (Perú)

Sr. Director:

La leishmaniasis cutánea (LC) constituye en el Perú un grave problema de salud pública por los altos costos que representa a nivel psicológico, socio-cultural y económico. La LC es endémica en 74% del territorio nacional[1]; afecta a la población pobre que vive en áreas rurales y periurbanas con deficientes servicios de saneamiento y escaso acceso a los servicios de salud. La mayoría de los casos (63%) son reportados en seis Regiones de Salud: San Martín, Cusco, Madre de Dios, Piura, Junín y Cajamarca; en localidades ubicadas entre 500 y 2.000 metros sobre el nivel del mar[2].

La Dirección Regional de Epidemiología de la Dirección Regional de Salud Piura (DIRESA PIURA) informó que en lo que va de este año 2017, se reportaron 148 casos de LC en la sierra de Piura.

Así, el Centro de Salud I-4 El Faique, el cual se encuentra en el distrito de San Miguel del Faique, provincia de Huancabamba, ubicada en la sierra de Piura, pertenece al quintil uno según la escala de pobreza[3], es decir extremadamente pobre. Aquí el tratamiento para leishmaniasis es un antimonial pentavalente (estibogluconato de sodio) que se otorga gratuitamente como parte de la estrategia sanitaria para enfermedades metaxénicas y se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Perú. Durante enero a mayo del 2016 se diagnosticaron cuatro pacientes con LC, todas de sexo femenino y diferentes grupos etários. De las pruebas de laboratorio, obtuvimos elevación de transaminasas en dos pacientes durante el período esperado, entre los días 7 y 14 del tratamiento, y una elevación significativa de creatinina para la paciente de nueve años, considerando como normales los siguientes valores bioquímicos de acuerdo al sexo y la edad del paciente; los mismos que fueron estipulados por el laboratorio del centro de salud: transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en mujeres: 5-35 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en mujeres: 5-35 UI/L y creatinina: 0,50-0,90 mg/dL; en el caso de niños: TGO para 1-9 años: 10-40 UI/L, TGP para 1-9 años: 10-40 UI/L, y creatinina para 9-10 años: <0,73 mg/dL (Tabla 1).

De las cuatro pacientes, todas presentaron reacciones adversas a medicamento (RAM), graves y conocidas, como las que afectan al sistema neurológico mediante cefaleas intensas, del total de las pacientes diagnosticadas con LC por frotis tisular, todas presentaron esta reacción adversa al medicamento, así como dolores musculares que fue común en todas las pacientes, náuseas en dos pacientes y taquicardia en una, haciendo hincapié que ésta última abandonó el tratamiento. Por ser un centro de salud rural I-4 no se cuenta con electrocardiógrafo que sería necesario para vigilar la prolongación del intervalo QT, inversión de la onda T, infra desnivel del segmento ST y arritmias intraventriculares de los pacientes y así estimar si el medicamento está produciendo cardiotoxicidad, y suspender el tratamiento o disminuir la dosis. Considerando que la literatura estipula un máximo de 850 mg del fármaco por día[4], Wise Emily S. recomienda esta monitorización a fin de evitar toxicidad cardiaca y hepática. De esta manera los exámenes de laboratorio se tomaron como la principal fuente de detección de alguna RAM, coadyuvado con la manifestación de los propios síntomas por parte del paciente. Siendo los principales órganos afectados el corazón, hígado y riñón, sobre todo entre los días 7 y 14 del tratamiento que es cuando el medicamento ocasiona la elevación de los niveles de transaminasas y creatinina, se adaptó el formato de examen de laboratorio sólo para perfil hepático y renal. Las pruebas bioquímicas antes mencionadas arrojaron valores normales para creatinina en las pacientes adultas al inicio y final del tratamiento; sólo se observó una ligera elevación en el día 10 del tratamiento para creatinina para todas las pacientes adultas respecto al basal del día primero; en el caso de la paciente de nueve años supera el rango normal por lo que se le recomendó al médico tratante aplicarle

Correspondencia:
Karla Giovanna Ríos León
Mz.B. Lote 35. Urbanización Santo Domingo-Carabayllo
Lima 06 (Perú)
Correo electrónico: karlariosleon@hotmail.es

cloruro de sodio al 0,9% para evitar posible toxicidad renal; asimismo, en la visita domiciliaria se le recomendó tomar mayor cantidad de líquidos para hidratarse. TGO y TGP mostraron elevación significativa en el día 10, tanto para la paciente de nueve años como para la de veinticinco años, superando los rangos normales; en el caso de las demás pacientes estos valores se mantuvieron dentro de los rangos normales durante todo el tratamiento y posterior a este. Ahora bien, se debe considerar que los valores normales de TGO y TGP para un menor de nueve años es de 10-40 UI/L y <0,73 mg/dL para creatinina; por lo que no se puede hacer una comparación con las demás pacientes en cuanto a estos valores bioquímicos.

Finalmente, el algoritmo de Karch-Lasagna demostró RAM definida para los cuatro casos.

Por lo expuesto anteriormente, se hacía necesario la implementación del seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia para este medicamento.

Como se aprecia, en la terapia sistémica de LC, se utiliza el antimonial pentavalente: estibogluconato de sodio 1,5g/5mL, el cual produce reacciones adversas severas y conocidas asociadas a su uso, por lo cual se hace necesaria y justificable la implementación del seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia como rol del químico farmacéutico centrado en el paciente, en las zonas rurales del país donde se presente esta patología.

Tabla 1
Valores bioquímicos de transaminasas y creatinina, para controlar el incremento de ellos y detectar posible toxicidad por el medicamento

Pacientes (edad en años)	Valores bioquímicos								
	TGP (UI/L)			TGO (UI/L)			Creatinina (mg/dL)		
	Días de tratamiento								
	1	10	27	1	10	27	1	10	27
Paciente 1: 9	30,6	50,3	30,8	20,4	60,5	20,5	0,72	0,98	0,74
Paciente 2: 17	17,1	19,2	17,3	21,3	21,6	21,5	0,71	1	0,76
Paciente 3: 25	17,2	36,3	0	21,5	39,2	0	0,75	1,2	0
Paciente 4: 72	18	38	17,6	22	32	21,6	0,74	1	0,75

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud del Perú. Leishmaniasis. Módulos Técnicos. Serie de Documentos Monográficos. - OGE - INS. Lima, 2000.
2. World Health Organization. Leishmaniasis. 2015. [Internet] [citado el 02 de Enero del 2017]. Disponible en: http://www.who.int/leishmaniasis/en/.
3. Municipalidad provincial de Huancabamba. Plan de Infraestructura Económica Provincial de Huancabamba. 2007. [Internet]. [Citado el 02 de Enero del 2017]. Disponible en: http://www.regionpiura.gob.pe/documentos/pie_huancabamba.pdf.
4. Pentostam, stibogluconate sodium (sodium stibogluconate) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [Citado 02 de Enero de 2017]. Disponible en: http://reference.medscape.com/drug/pentostam-stibogluconate-sodium-342669.

Nos tomamos el **cáncer** *como algo personal*

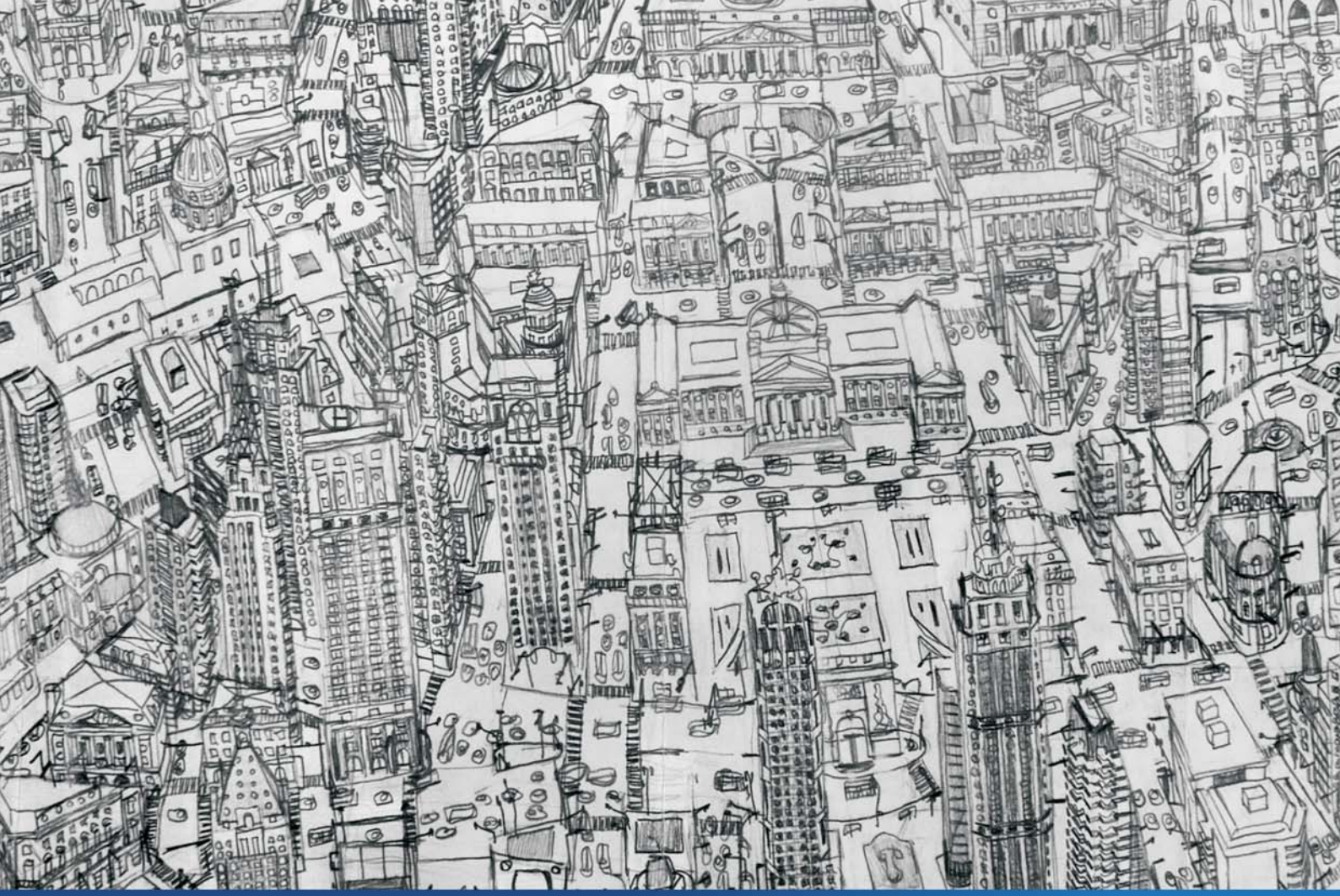
Los pacientes están en el corazón de todo lo que hacemos en Roche.

Ellos nos motivan e inspiran para crear medicamentos innovadores y soluciones terapéuticas que seguirán transformando la vida de los enfermos de cáncer.

Hemos recorrido un largo camino pero todavía queda mucho por hacer.

Roche

Innovación para la salud



Nuestro compromiso: transformar el futuro en presente

Sebastián Ferrira, *sin título*
Obra procendete de las National Art Exhibition of the Mentally Ill Inc.

PHES/FAR/1216/0001(1) • Rev. Diciembre 2017

En **Janssen** tenemos un compromiso firma con la innovación. Innovar para aportar soluciones en **áreas terapéuticas** clave como neurociencia, enfermedades infecciosas, oncología, inmunología, cardiovascular y metabolismo. Campos donde la frontera entre la vida y la muerte se estrecha, donde sólo el valeroso es valioso. Así es como acercamos nuevas **respuestas a nuestros pacientes**. Personas que, como nosotros, creen en el futuro. En el **valor de innovar**. este es nuestro compromiso. Transformar incógnitas en respuestas. **Futuro en presente**.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

JANSSEN-CILAG, S.A.
www.janssen.es