

BCN **pro**  
6/junio **gra**  
2024 **ma**

# Manipulación de medicamentos peligrosos

## De la industria al centro sanitario

jornada técnica

**del principio activo  
farmacéutico al  
medicamento  
peligroso**

gestión del riesgo por exposición



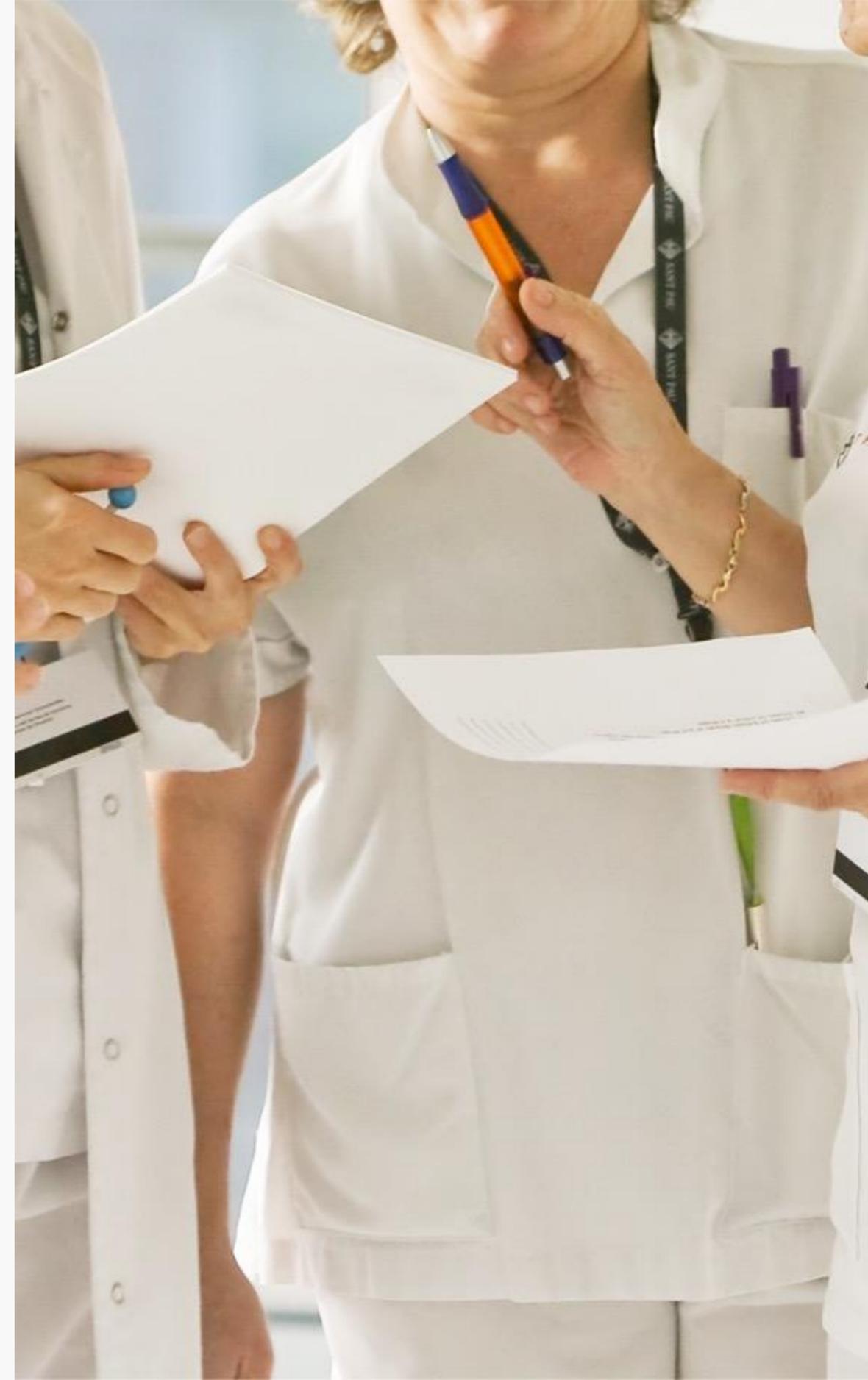
SANT PAU  
Campus Salut  
Barcelona



Hospital de  
la Santa Creu i  
Sant Pau

# Industria farmacéutica vs Centro Sanitario. Enfoque preventivo

- ¿Identificamos el peligro y evaluamos de la misma forma?
- ¿Las metodologías para la evaluación y el control del riesgo son las mismas?





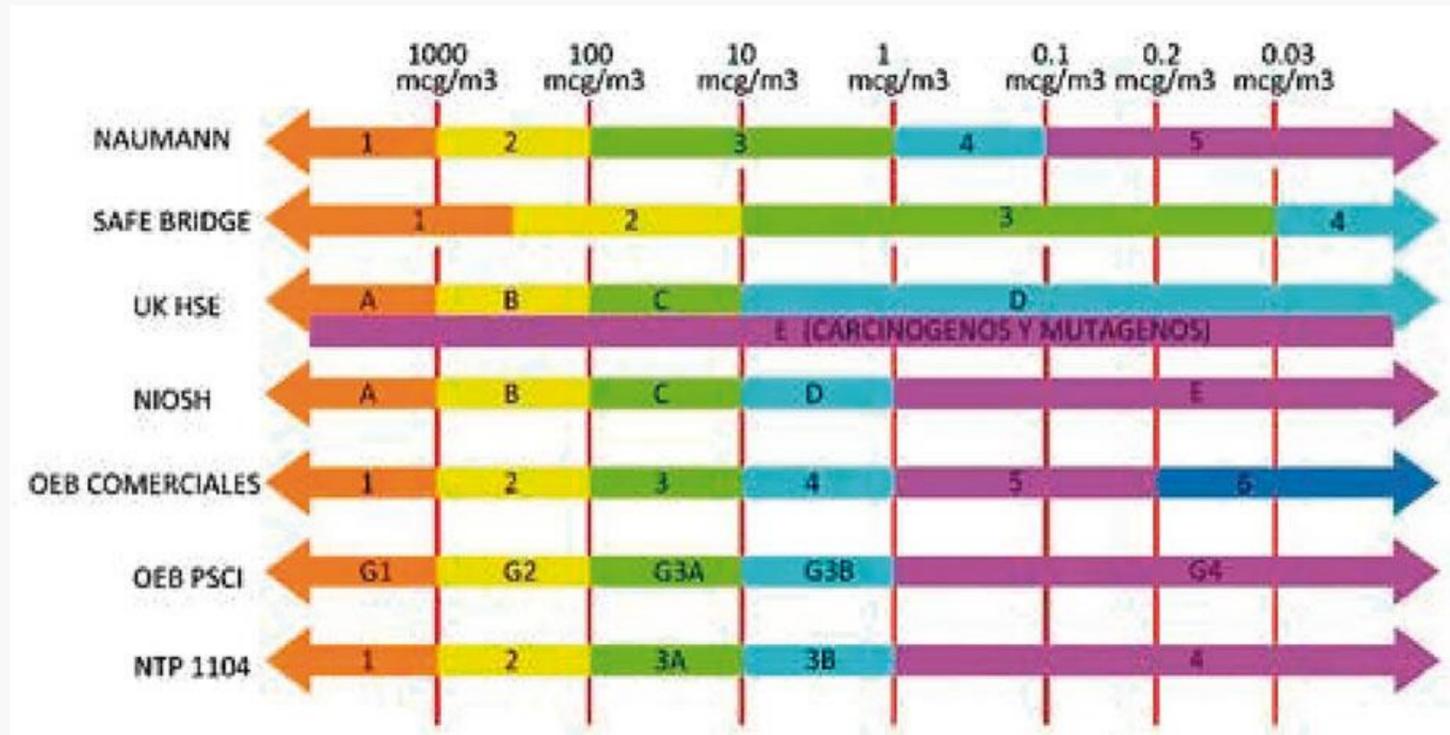
# Industria farmacéutica



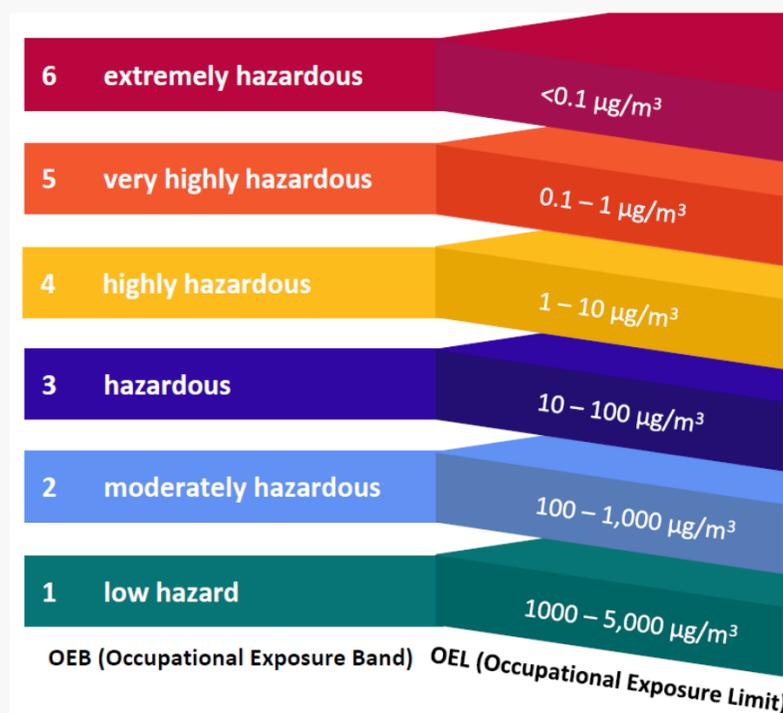
SANT PAU  
Campus Salut  
Barcelona



Hospital de  
la Santa Creu i  
Sant Pau



Fuente imagen: Artículo Productos Tóxicos y de Alta Potencia. Nuevas recomendaciones



Fuente imagen: Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work

CRITERIO	CATEGORÍAS				
	1	2	3A	3B	4
<b>Toxicológicos</b>					
OEL	>1000 µg/m³	1000-100 µg/m³	100-10 µg/m³	10-1 µg/m³	<1 µg/m³
Toxicidad aguda oral (mg/kg)	>2000	2000-300	300-50	50-5	< 5
Toxicidad a dosis repetidas (mg/kg /día) (NOAEL/NOEL) según especie	>100	100-10	10-1	1-0.1	<0.1
Toxicidad para la reproducción y desarrollo (mg/kg/día) (NOAEL/NOEL) según especie (conejo o rata)	>300	300-30	30-3 Sospechoso H361 (Cat 2)	3-0.3 Evidencia en animales H360 (Cat 1B)	<0.3 Evidencia en humanos H360 (Cat. 1A)
Mutagenicidad	No evidencias	Evidencias poco relevantes o equívocas	Sí (in vitro) Evidencia limitada	Sí (in vivo) Evidencia en animales H341 (Cat. 2) H340 (Cat. 1B)	Sí (in vivo) Evidencia en humanos H340 (Cat. 1A)
Carcinogenicidad	Negativo	Efectos (sólo) a dosis elevadas o específico de especies	Sospechoso H351 (Cat. 2)	Evidencia en animales H350 (Cat. 1B)	Evidencia en humanos H350 (Cat. 1A)
Sensibilización	Sin efectos	Sin efectos	Efectos locales	Confirmado por estudios toxicológicos en piel (sistémicos moderados)	Confirmado en estudios toxicológicos a nivel respiratorio (sistémicos severos)
<b>Farmacológicos</b>					
Efectos Secundarios	Muy Leves	Leves	Moderados	Graves	Muy Graves
Reversibilidad a dosis repetidas	Sí	Sí	Parcialmente	Irreversibles sin criticidad	Irreversibles
Sintomatología de los efectos adversos	Sin efectos adversos	De aparición inmediata	A medio plazo	A largo plazo	Efectos graves sin sintomatología
Contraindicaciones terapéuticas	No	Restricciones limitadas	Moderadas	Graves	Muy graves
Tiempo de semivida de eliminación	Eliminación rápida	Eliminación rápida	Eliminación moderada	Eliminación lenta	Acumulación
Dosis terapéuticas o potencia** (mg/día)	>100	100-10	10-1	1-0,1	<0,1

Fuente imagen: NTP 1104. Industria farmacéutica: clasificación de principios activos en categorías

## ¿Cómo enfoca la industria la prevención en relación al API?

### Pongamos un ejemplo:

- Fabricación del principio activo **paracetamol**
- O fabricación de un **medicamento** llamado **ZZ** (comprimido **que contiene 1 gramo de paracetamol** y otros excipientes)

Dispongo de 1 área de fabricación con distintos equipos (reactores/ secadores / compactadoras, etc.)



Soy una fábrica multiproducto con diferentes áreas de fabricación para poder fabricar productos de distinta peligrosidad



¿Puedo fabricarlo en mi instalación?

## Para dar respuesta a la pregunta necesitaré:

### Paso 1. ¿de qué categoría es mi API?

- Análisis toxico/farmacológico → Paracetamol → Cat 1

### Paso 2 ¿Las condiciones de mi área de fabricación son adecuadas?

- Repaso de si dispongo de todos los requerimientos de equipos, de contención, de ventilación, de EPIs
- Si mi fábrica es multiproducto, veré donde me encaja mejor fabricarlo

### Paso 3 ¿Y si no son adecuadas?

- Valorar inversión para adecuarlo
- Para una categoría 1 será muy fácil, pero para una categoría 3B o 4, supone costes muy elevados

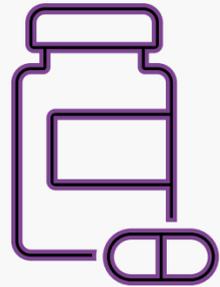
## Características de la industria:

- Cantidades muy elevadas. Manipulación del orden **de kilos**
- Vía de entrada principal → **Inhalatoria**
- Procesos que general **mucho polvo** ( y en ocasiones muy fino) → Tamizar, micronizar, cargar, vaciar altas cantidades de producto, uso de compactadoras, etc.
- O procesos que pueden generar aerosoles (mezclas, trasvases, llenados, impregnaciones, etc)
- Tareas menos críticas:
  - Tareas en el laboratorio (cantidades que se manipulan mucho más pequeñas) ,
  - Packaging (medicamento formulado)





## Una vez analizada mi casuística ¿Puedo fabricarlo en mi instalación?



A partir del API y su categoría → Se toman las decisiones

Ventajas de la industria en relación a la información del API:

- Si es la propia industria la que desarrolla el principio activo/medicamento dispondrá de muchos datos toxicológicos / farmacológicos para categorizar la sustancia
- Además, **los principios activos** deben disponer de fichas de seguridad química y les **aplica el reglamento 1272/2008** CLP (clasificación, etiquetado y envasado de sustancias químicas)



## Centros Sanitarios

- A partir de los años 70 hay una preocupación al encontrar relación entre quimioterápicos y cánceres secundarios
- En los años 80 se empiezan a publicar recomendaciones i directrices para su manejo (ASHP i OSHA)
- En 2004, NIOSH publica la lista de medicamentos peligrosos (incluyendo antineoplásicos y otro tipo de sustancias como inmunosupresores, antivíricos, etc.)
- Desde 2004, NIOSH ha ido actualizando su tabla de MP. La última es de 2016 y hay un borrador desde 2020.
- Se han establecido desde 2004 medidas de control para las sustancias que están en la lista de MP

# Industria vs Centros Sanitarios

Por tanto, de entrada, observamos:

Industria	Centro sanitario
Clasifica en categorías	Listado de MP y si el medicamento está en la lista se adoptan medidas
Medidas preventivas en función de la categoría	Guías de manejo seguro para el MP
La industria establece la banda y el OEL para el control exposición	La lista no establece OEL

# Industria vs Centros Sanitarios

2 realidades distintas delante de un mismo peligro:

Industria	Centros sanitarios
Nº APIS/Medicamentos ↓ en centro de fabricación	↑↑↑ MP y exposición continuada a combinación de fármacos
Manejo cantidades elevadas (kilos)	Manejo de cantidades muy pequeñas (g, ml)
Se manipula principio activo puro y el producto formulado	El riesgo dependerá de su <b>forma farmacéutica</b> y de que tarea se realice con él
↑↑ información toxicológica del AP/MP	↓↓ Menor información. Supone una búsqueda de información importante, en ocasiones difícil.
Clasifican en bandas de control, se establecen OELs	
Los APIs (materia prima) se rigen por REACH y por tanto deben incluir FDS y etiquetado según CLP	Los MP no se rigen por REACH (no están obligados a llevar FDS y tampoco etiquetado de peligrosidad)
Mayor control del Personal expuesto	Nº muy elevado de personas/profesiones expuestas
Poca dispersión. Zona de fabricación, envasado, y C+C concreta	Alta dispersión del MP, puede estar en muchas áreas, distintos procesos y también se deben considerar las excretas de los pacientes

## Industria vs Centros Sanitarios

Por tanto, considerando el **alto número de MP**, la **gran dispersión**, el **número elevado** de **profesionales** expuestos y de distintos perfiles, la **falta de información clara** del peligro del medicamento indicada por el fabricante y la falta de FDS, disponer de:

- Listas de MP
- Tablas con recomendaciones preventivas para el manejo de los MP, según procesos y tareas.
- Tablas con EPIs para las diferentes tareas tipo de un centro sanitario

**Facilita** la compleja gestión del riesgo en los centros sanitarios. **Pero ¿es suficiente?**

# Industria vs Centros Sanitarios

¿Qué otras diferencias hay en la gestión del riesgo?

La evaluación del riesgo de exposición

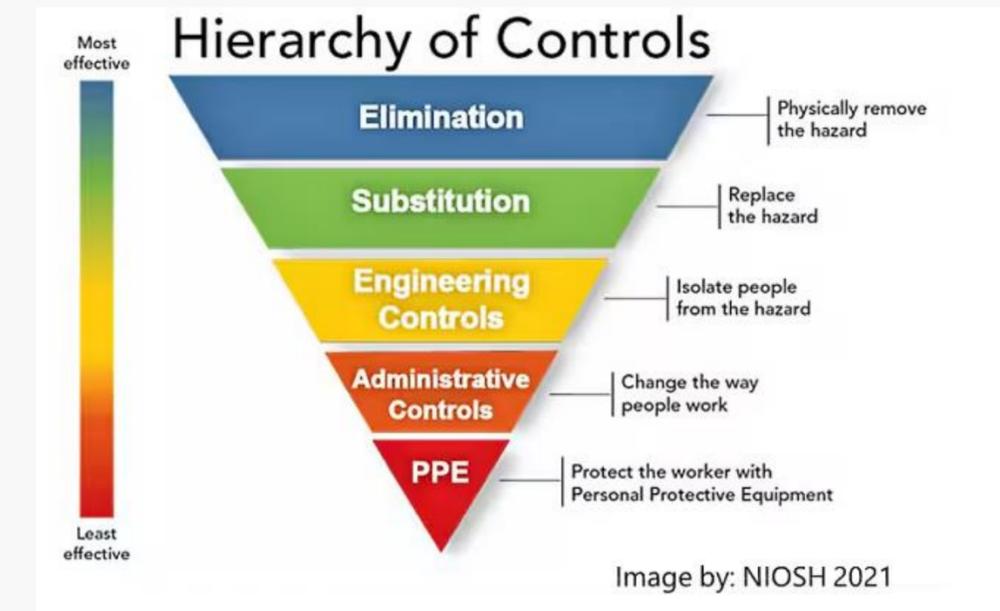
## ACCIONES QUE SE REALIZAN EN INDUSTRIA:

- Evaluaciones cualitativas o jerarquizaciones de riesgo, en función de la clasificación de peligrosidad, frecuencia, cantidades, la duración de la exposición, etc.
- Determina worst case, para evaluar cuantitativamente APIS por vía inhalatoria
- Mediciones cuantitativas en aire. UNE 689 para el control de la exposición
- Mediciones en superficie. Verificación de contención de equipos de fabricación o procesos de limpieza
- Test de contención/OEL test a la compra de equipos, para asegurar la contención adecuada al API a manipular
- Muestreos en aire de las operativas más críticas para mejoras de procesos
- Etc.

# Industria vs Centros Sanitarios

## ¿Y en los centros sanitarios?

- **Siguiendo la jerarquía de control aplica:**
  - medidas técnicas (p.ej.: uso de cabinas o aisladores en tareas de preparación, robots en preparación de fármacos, salas en depresión, etc. o uso de sistemas cerrados de transferencia líquidos en la administración CSTD, trituradores cerrados, etc.)
  - Establecimiento de procedimientos o guías de trabajo específico para la gestión segura del MP
  - Establecimiento de EPIs en función de la tarea y la forma farmacéutica
  
- La mayor vía de exposición es la dérmica, por la que se han priorizado las **mediciones de MP en superficie**, para determinar posibles contaminaciones en zonas de farmacia o administración. Aun así, no es un control rutinario.



# Industria vs Centros Sanitarios

## ¿Y la evaluación del riesgo de exposición en los centros sanitarios?

- Complejo de abordar. Posibles causas:
  - El número muy elevado de medicamentos con el que se trabaja
  - Tiempos muy cortos de exposición a cada uno de ellos
  - Distintas formas farmacéuticas o de preparación / administración (y por tanto diferente riesgo)
  - Alto número de puestos de trabajo a evaluar (muchos profesionales implicados)
  - Pocos laboratorios de análisis de muestras en aire o superficie en nuestro país
  - Costes muy elevados para análisis de muestras
  - Pocos datos en relación al OEL

Se han realizado mediciones en aire de algunas actividades, pero por lo general no es una práctica extendida, y son de carácter puntual.

## Reflexiones 1. ¿Cómo puede ayudar la industria al centro sanitario?

1- **Conociendo** la idiosincrasia de **los centros sanitarios**, su forma de trabajar, sus problemas y las medidas técnicas que tiene a disposición.

Ej: Envases que faciliten la preparación, empaquetados resistentes, SISTEMAS CERRADOS para los ensayos clínicos.

2- **Controlando la contaminación** de su packaging primario y secundario.

(controles de proceso, lavados de viales, inactivaciones, etc.)

Certificados de validación

3- **Mejorando la información** que traslada a los centros sanitarios

- Etiquetado de los envases
- Proporcionando FDS completas, con recomendaciones para la preparación y administración del fármaco, derrames, residuos, etc.
- Proporcionando el OEL, si está establecido

## Reflexiones 2. Peligrosidad de los medicamentos

Incertidumbre en la definición de MP.

### Por un lado, NIOSH:

- Tiene pendiente una actualización del listado, cambiando su forma de clasificar.

Recordar que en NIOSH sólo están los aprobados por FDA / CDER (pueden no aparecer medicamentos nuevos, medicamentos biológicos)

### Por otro lado, la Comisión Europea

A más tardar **05/04/25** la comisión europea desarrollará **una definición y establecerá un listado de MP**

A priori, sólo constarán los CMR de cat 1 A y 1B. ¿Qué pasa con el resto de MP con peligros para la salud: los sensibilizantes, tóxicos, etc. en los centros sanitarios?

**¿Qué listado se tomará como referencia?**

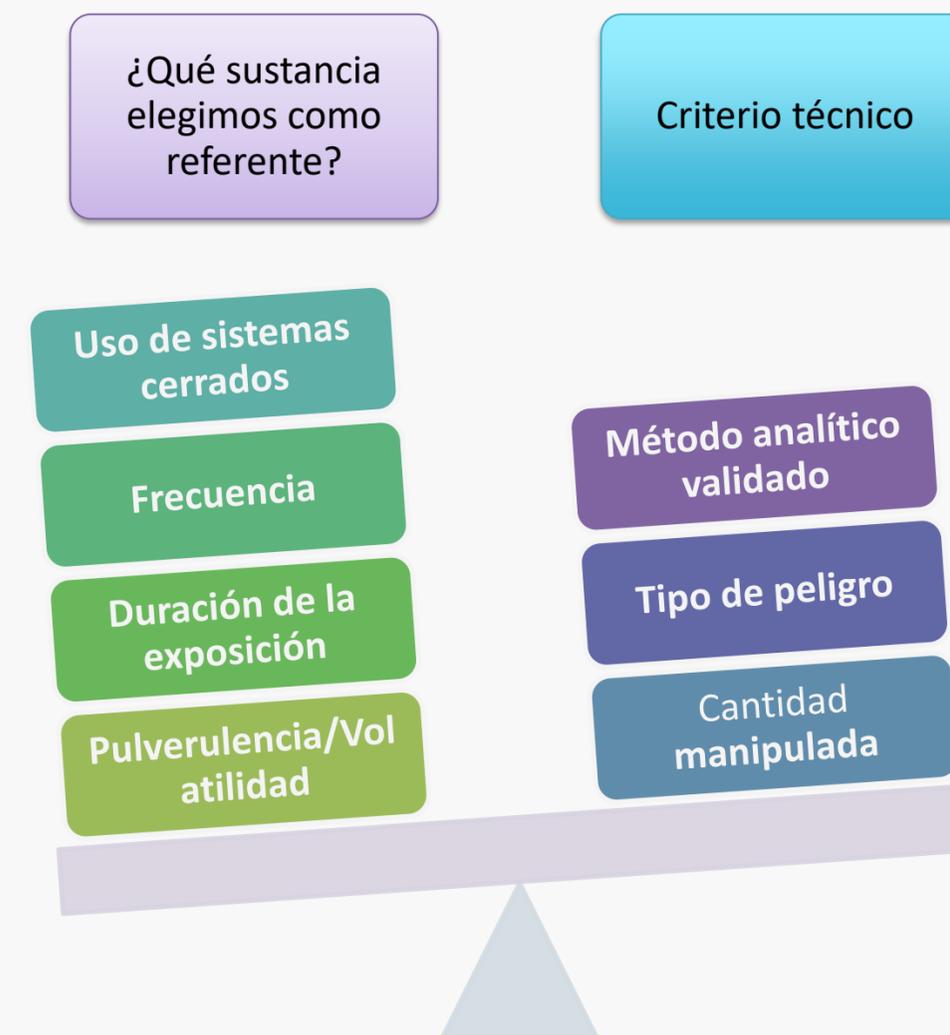
## Reflexiones 3. Evaluación.

Gracias a la industria se han desarrollado muchos métodos de muestreo para principios activos.  
¿Podemos “aprovecharlo” y aplicar metodologías o estrategias parecidas?

**¿qué pasa con los API que se utilizan para preparar fórmulas magistrales, por ejemplo?**

Muchos API que se utilizan para formular pueden ser peligrosos por sus fichas de seguridad, o información bibliográfica  
Si la industria puede evaluar la exposición en sus laboratorios, se puede aplicar también su estrategia en las farmacias de los centros sanitarios

¿Por otro lado, se pueden desarrollar métodos cualitativos o cuantitativos para evaluar en el resto de las casuísticas?



# Gràcies/Gracias



**SANT PAU**  
Campus Salut  
Barcelona



Hospital de  
la Santa Creu i  
**Sant Pau**