

FÁRMACOS DE RIESGO

I. INTRODUCCIÓN

El continuo desarrollo de políticas de protección para la salud de los trabajadores, que versan sobre su seguridad e higiene en el ámbito laboral, así como la creciente preocupación medio ambiental, obliga a plantearse la correcta manipulación y el adecuado tratamiento de los residuos de sustancias consideradas de riesgo, utilizadas en el Hospital y más concretamente en el Servicio de Farmacia. Desde hace tiempo, diversas sociedades como la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (1), o la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (2), vienen publicando periódicamente "manuales de seguridad" encaminados a controlar la exposición ocupacional de manipuladores a fármacos que supongan algún riesgo para la salud. La mayoría de las recomendaciones van encaminadas hacia la creación de una unidad centralizada que reúna las características pertinentes para la preparación de dichas sustancias y que podría ubicarse en el Servicio de Farmacia (3-6). En este caso, el farmacéutico será colaborador activo en la elaboración de guías y formación del personal, facilitando información al respecto y realizando los controles de calidad oportunos. Este documento pretende revisar las recomendaciones y la legislación existente al respecto a nivel nacional, europeo e internacional.

IA. LEGISLACIÓN RELATIVA A LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS LABORALES.

La Constitución Española en el artículo 40.2, encomienda velar por la seguridad e higiene en el trabajo a los poderes públicos. Esto supone el desarrollo de políticas de protección de la salud de los trabajadores que deberán armonizar con la naciente política comunitaria en materia de prevención de riesgos laborales (ver tabla 1). La Directiva 89/391/CEE (7), relativa a la aplicación de las medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud de los trabajadores en el trabajo, contiene el marco jurídico general en el que opera la política de prevención comunitaria. La Ley 31/95, pilar fundamental de nuestra legislatura transpone al Derecho español la citada Directiva.

LEGISLACIÓN (Tabla 1)

	<i>PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES</i>	<i>PROTECCIÓN FRENTE A AGENTES BIOLÓGICOS</i>	<i>PROTECCIÓN FRENTE A AGENTES CANCERÍGENOS</i>
<i>DIRECTIVAS EUROPEAS</i>	89/391/CEE	90/679/CEE 93/88/CEE 95/30/CEE	90/394/CEE
<i>LEGISLACIÓN ESPAÑOLA</i>	Ley 31/1995 R.D. 39/1997	R.D. 664/1997	R.D. 665/1997

- **Ley 31/95, de Prevención de Riesgos Laborales (8)**

La Ley 31/95, de Prevención de Riesgos Laborales, tiene por objeto promover la seguridad y salud de los trabajadores mediante la aplicación de medidas y el desarrollo de las actividades necesarias para la prevención de riesgos derivados del trabajo. Esta Ley, establece los principios generales relativos a la prevención, eliminación o disminución e información de los riesgos derivados del trabajo, así como la formación y participación equilibrada de los trabajadores en materia preventiva.

- **R.D. 39/1997: Reglamento de los Servicios de Prevención (9).**

Como desarrollo de la Ley anterior, se publica el R.D. 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención. Este Decreto, establece entre las funciones de los Servicios de Prevención la vigilancia de la salud de los trabajadores y la evaluación de los riesgos, así como investigar y analizar las posibles relaciones entre la exposición a los riesgos profesionales y los perjuicios para la salud. En su disposición transitoria cuarta se establece la aplicación de los actuales criterios de gestión de la prevención de riesgos laborales en hospitales y centros sanitarios públicos.

- **R.D. 664/1997 y R.D. 665/1997 (10 Y 11)**

En el marco de la Ley 31/95, y de las disposiciones del R.D. 39/1997, se publican en España los Reales Decretos, 664/97 y 665/97, para regular la protección sobre riesgos frente a agentes biológicos y cancerígenos respectivamente, que no son más que transposiciones al Derecho español del contenido de diversas Directivas europeas existentes al respecto (90/679/CEE, 93/88/CEE, 95/30/CE y 90/394/CEE) (12-15).

R.D. 664/1997, 12 DE MAYO

PROTECCIÓN DE LOS TRABAJADORES CONTRA LOS RIESGOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A AGENTES BIOLÓGICOS DURANTE EL TRABAJO.

CONTENIDO

Mediante el presente Real Decreto se procede a la transposición al Derecho español del contenido de las tres Directivas europeas siguientes:

1. **90/679/CEE** de 26 de noviembre, que establece las disposiciones específicas mínimas en el ámbito de la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.
2. **93/88/CEE**, de 12 de octubre, que modifica a la Directiva anterior.
3. **95/30/CE**, de 30 de junio, que adapta la Directiva inicial al progreso técnico.

- En el artículo 2, encontramos las definiciones oportunas de **agente biológico, microorganismo y cultivo celular.**
- Los **agentes biológicos** son clasificados en **4 grupos** en el artículo 3, en función del riesgo de infección:

Grupo 1: resulta poco probable que cause una enfermedad en el hombre.

Grupo 2: puede causar una enfermedad en el hombre y suponer un peligro para los trabajadores, siendo poco probable que se propague a la colectividad y existiendo generalmente una profilaxis o tratamiento eficaz.

Grupo 3: puede causar una enfermedad grave en el hombre y presenta un serio peligro a los trabajadores, con riesgo de que se propague a la colectividad y existiendo generalmente una profilaxis o tratamiento eficaz.

Grupo 4: aquel que causando una enfermedad grave en el hombre supone un serio peligro a los trabajadores, con muchas probabilidades de que se propague a la colectividad y sin que exista generalmente una profilaxis o un tratamiento eficaz. **En general, los Reales Decretos 664/97 y 665/97 poseen puntos comunes aplicables tanto a agentes cancerígenos como a biológicos, relacionados con la información, formación, control postexposición de los trabajadores, responsabilidades del empresario... Las diferencias se encuentran fundamentalmente en lo referente a los artículos más específicos:**

- El artículo 8, nos indica que "cuando exista riesgo por exposición a agentes biológicos para los que haya **vacunas eficaces**, éstas deberán ponerse a disposición de los trabajadores..."

- "La utilización, por primera vez, de agentes biológicos de los grupos 2, 3 ó 4 deberá **notificarse con carácter previo** a la autoridad laboral..." (artículo 10).

- En el artículo 14, se hace referencia a los establecimientos sanitarios y veterinarios: "...particularmente la incertidumbre acerca de la **presencia de agentes biológicos en el organismo de pacientes humanos**, de animales, o de materiales o muestras procedentes de éstos..."

- En el **ANEXO I**, aparece una lista indicativa de **actividades** entre las que destacan: "Trabajos en centros de producción de alimentos..., agrarios, ...contacto con animales..., **trabajos de asistencia sanitaria**, comprendidos los desarrollados en servicios de aislamiento y de anatomía patológica..., laboratorios clínicos, veterinarios..., en unidades de eliminación de residuos..."

- En el **ANEXO II** existe una tabla con una lista de agentes biológicos, clasificados en los grupos 2, 3 ó 4. Para algunos agentes se proporcionan indicaciones adicionales como posibles efectos alérgicos, existencia de vacuna, producción de toxinas, normalmente no infeccioso a través del aire...

R.D. 665/1997, 12 DE MAYO

PROTECCIÓN DE LOS TRABAJADORES CONTRA LOS RIESGOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A AGENTES CANCERÍGENOS DURANTE EL TRABAJO.

CONTENIDO

Mediante el presente Real Decreto se procede a la transposición al Derecho español del contenido de la Directiva europea **90/394/CEE**, de 28 de junio, que

establece las disposiciones específicas mínimas relativas a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo.

Este Decreto está orientado a la protección de los trabajadores de empresas en las que se realizan procesos industriales en los que intervienen agentes cancerígenos y existen por ello varias limitaciones que impiden su aplicación estricta al personal sanitario que trabaja con citostáticos.

Los medicamentos están excluidos de su ámbito de aplicación, y no incluyen a los citostáticos en la clasificación de agentes cancerígenos a los que se aplica la norma. Aunque no se puede considerar la actividad de manipular citostáticos entre las reguladas por este Decreto, existen muchos puntos de la norma que coinciden con las recomendaciones internacionales publicadas para esta labor y que se deben tener en consideración.

- El **artículo 2**, define el concepto de agentes cancerígenos, como sustancias o preparados clasificados como cancerígenos de 1ª o 2ª categoría en la normativa relativa a clasificación, envasado y etiquetado de sustancias y preparados peligrosos, así como toda sustancia, preparado o procedimiento de los mencionados en el anexo I, (fabricación de auramina, trabajos que supongan exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el hollín, el alquitrán o la brea de hulla, exposición al polvo, humo o nieblas producidas durante la calcinación, afinado eléctrico de las matas de níquel y procedimientos con ácido fuerte en la fabricación de alcohol isopropílico).

El resto de los artículos, considera distintos aspectos de las obligaciones del empresario con respecto a los trabajadores:

- "Identificación y evaluación de riesgos" (art. 3), "sustitución de agentes cancerígenos" (art. 4), "prevención y reducción de la exposición" (art. 5), "medidas de higiene personal y de protección individual" (art. 6), "exposiciones accidentales y no regulares" (art. 7), "vigilancia de la salud de los trabajadores" (art. 8), "documentación" (art. 9) e "información y formación de los trabajadores" (art. 11).

En el artículo 10, se pone de manifiesto la obligación por parte del empresario, de informar a las autoridades competentes de todo caso de cáncer que se reconozca resultado de la exposición a un agente cancerígeno durante el trabajo, así como de cualquier otra información que estas soliciten.

La clasificación legal más reciente de sustancias cancerígenas, figura en el Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas. Se distinguen diversas categorías:

Categoría 1ª si se sabe que son cancerígenas para el hombre, pues se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación causa - efecto entre la exposición de los humanos y la aparición de cáncer, (amianto, alquitranes y algunas fracciones de destilados del petróleo); **categoría 2ª** si pueden considerarse como cancerígenos para el hombre, al disponer de estudios apropiados a largo plazo en animales que permiten suponer que una exposición del hombre a tales sustancias puede producir cáncer y **categoría 3ª**, si los posibles efectos cancerígenos son preocupantes, pero no se dispone de información

suficiente para realizar una evaluación satisfactoria. En el caso de primera y segunda categoría, a las sustancias se les asigna el símbolo de "T" (TÓXICO) y alguna de las siguientes frases, R45: puede causar cáncer o R49: puede causar cáncer por inhalación. Las sustancias de tercera categoría, llevarán el símbolo "Xn" (NOCIVO) y la frase R40: posibilidad de efectos irreversibles.

En el capítulo V, del Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos, (R.D. 1078/1993, de 2 de julio, B.O.E. 9 de septiembre de 1993 (16) del cual es actualización el RD 363/1995), se indica que el responsable de la comercialización de **sustancias peligrosas** incluidos cancerígenos, tiene la obligación de presentar al Ministerio de Sanidad una **ficha de datos de seguridad**. Dicha ficha entre otra información, deberá identificar los peligros, primeros auxilios, medidas en caso de vertido accidental, manipulación y almacenamiento, controles de exposición/protección individual...

Ocurre sin embargo, que los **medicamentos de uso humano o veterinario, los residuos tóxicos y peligrosos**, están excluidos del ámbito de aplicación del Reglamento, volviéndose a quedar sin clasificación los citotóxicos y no siendo obligatorio presentar la ficha de seguridad para ellos.

IB. LEGISLACIÓN RELATIVA A FÁRMACOS DE RIESGO.

De lo expuesto anteriormente, se deduce que en España y Europa, apenas existe una legislación específica que regule la manipulación, transporte, posible exposición y responsabilidades del empresario, con relación a fármacos de riesgo, como claramente podrían considerarse los citostáticos (17). Sí encontramos diferentes organismos que aportan recomendaciones de carácter no legal. En este sentido, la S.E.F.H. (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), anteriormente conocida como A.E.F.H. (Asociación Española de Farmacia Hospitalaria), fue pionera en nuestro país en la publicación de recomendaciones sobre las precauciones a tomar en la manipulación de medicamentos citostáticos, con dos ediciones de la monografía " Manejo de medicamentos citostáticos" en 1986 y 1987. El Servei catalá de la Salut ha publicado recomendaciones en los años 1988 y 1994 (18). La **única norma legal publicada en nuestro país sobre la manipulación de este tipo de medicamentos es la Orden de 22 de Abril de 1992, de la Comunidad de Madrid**. En ella, se define el concepto de **medicamentos citotóxicos como "...medicamentos citostáticos, así como aquellos otros cuyo manejo inadecuado implique riesgos para la salud del personal manipulador..."** (19).

Es cierto, que cada Servicio de Farmacia Hospitalaria dispone de un manual de procedimientos propio, que dependiendo del grado de actualización, profundizará más en la manipulación, circuitos de transporte, tratamiento de extravasaciones de fármacos peligrosos y de los residuos producidos por medicamentos (20,21).

La peligrosidad de una sustancia química, puede conocerse a través de varias organizaciones internacionales que publican listas y fichas de estos productos:

-I.A.R.C. (International Agency for Research on Cancer). Esta Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (22), se encuentra respaldada por la

OMS y publica, entre otros documentos, monografías sobre la evaluación de riesgos de productos químicos. Los listados generados por esta Agencia son una de las fuentes utilizadas por la OSHA para confeccionar el listado de sustancias peligrosas que figura en su última normativa. La clasificación de sustancias cancerígenas según dicha entidad consta de 4 grupos:

Grupo 1: Agente carcinógeno para humanos, **Grupo 2A:** Agente probablemente carcinógeno para humanos, **Grupo 2B:** agente posiblemente carcinógeno para humanos, **Grupo 3:** agente no clasificable según su carcinogenicidad para humanos y **Grupo 4:** agente probablemente no carcinógeno para humanos.

- **OSHA** (Occupational Safety and Health Administration). En su última actualización, utiliza el término de "medicamentos peligrosos", en lugar de citotóxico, para que las medidas de protección necesarias para la manipulación, puedan aplicarse a cualquier medicamento con capacidad genotóxica, carcinogénica, teratógena o cualquier manifestación perjudicial en animales o pacientes tratados. No posee rango legal pero es utilizada como referencia por los inspectores americanos.

- **ACGIH** (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Esta entidad evalúa los carcinógenos, considerando todos los posibles estudios y ensayos sobre carcinogénesis, las evidencias de los estudios en humanos (principalmente epidemiológicos) y estudios en animales de experimentación (principalmente bioensayos), teniendo en cuenta el "peso de la evidencia global" dado a los resultados del estudio. Se distinguen 5 categorías:

Categoría A1: sustancias confirmadas como carcinógenos humanos, **Categoría A2:** sustancias sospechosas como carcinógenos humanos, **Categoría A3:** carcinógenos animales, **Categoría A4:** no clasificable como carcinógeno humano y **Categoría A5:** no sospechoso como carcinógeno humano.

II. RECOMENDACIONES SEGÚN OSHA

IIA. CONCEPTO

Se consideran fármacos de riesgo aquellos que presentan alguna de las siguientes características:

- genotoxicidad
- carcinogenicidad
- teratogenicidad,
- alteraciones en la fertilidad u otra toxicidad puesta de manifiesto en animales de experimentación o en pacientes tratados.
- aquellos para los que el fabricante sugiera el uso de precauciones especiales en su manejo, administración o con sus residuos.

Los fármacos en investigación no suelen estar incluidos debido a la poca información que sobre su potencial peligrosidad existe inicialmente.

IIB. VÍAS DE EXPOSICIÓN

Las principales rutas de absorción accidental de fármacos de riesgo suelen ser:

- inhalación de partículas por formación de aerosoles
- por contacto a través de piel y mucosas
- por ingestión de partículas

IIC. FÁRMACOS DE RIESGO: RIESGO OCUPACIONAL

La preparación, administración y manipulación de fármacos, puede exponer al personal sanitario a niveles significativos de estas sustancias. La cantidad de fármaco diaria absorbida por un manipulador es muy pequeña, a no ser que se trate de una exposición de gran dimensión, pero el daño producido es acumulativo, de aquí el interés en utilizar procedimientos de trabajo que reduzcan al mínimo la exposición del personal.

Existen varias líneas de evidencia que confirman el potencial de toxicidad de estas drogas si se manipulan inadecuadamente:

- Actúan mayoritariamente sobre el material genético nuclear o alterando la síntesis proteica celular, con el riesgo de no distinguir entre células normales o enfermas.
- Existen estudios en animales que documentan los efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos postexposición a fármacos de riesgo, así como publicaciones de entidades como la IARC (International Agency for Research on Cancer), que confirman lo expuesto. ***La ASHP recomienda que todos los agentes medicamentosos carcinógenos en animales sean manipulados como carcinógenos humanos.***

- Desarrollo de malignidades secundarias a la utilización de determinados fármacos:
leucemias, linfomas, aberraciones cromosómicas, disfunciones a nivel testicular u ovárico, esterilidad permanente y anormalidades de carácter hematológico entre otras.

- Posibilidad de exposición ocupacional:

- Niveles transmitidos por el aire

Se han detectado niveles medibles en el aire de fármacos citotóxicos, (Ciclofosfamida o 5-Fu) o de fármacos administrados en forma de aerosol, (Pentamidina y Ribavirina), al monitorizar dentro de la cabina o al no emplear cabinas de seguridad biológica en la preparación e inclusive en el área de tratamiento de los pacientes.

- Efectos postexposición en humanos

Numerosos estudios han examinado la relación existente entre la exposición a citostáticos y la presencia de aberraciones cromosómicas analizando marcadores de toxicidad genética, encontrándose incrementos en uno o más marcadores así como en la frecuencia de mutaciones.

La presencia de malformaciones congénitas o de abortos espontáneos postexposición parecen ser estadísticamente significativos en una serie de estudios realizados al personal que preparaba y administraba los fármacos. Se han registrado casos de daño hepatocelular en personal de enfermería oncológica, así como náuseas, dolor de cabeza, reacciones alérgicas tras la preparación y administración de citostáticos en áreas no ventiladas correctamente. Estas sustancias actúan como irritantes de piel, mucosas o córnea. Los aerosoles de Pentamidina o Ribavirina han llegado a desarrollar irritación a nivel del tracto respiratorio inclusive provocar broncoespasmo, asma o dermatitis de contacto en personas propensas.

IID. CONTROLES MÉDICOS PERIÓDICOS

El personal expuesto a sustancias químicas de riesgo debe ser controlado sistemáticamente para detectar precozmente efectos biológicos cuando aún sean reversibles, evitando así, su posible evolución a daños irreversibles. Dichos controles deben realizarse antes de comenzar a trabajar con estas sustancias, durante el período en que se es manipulador, ante una exposición aguda y al finalizar el empleo. La evaluación inicial consiste en un examen físico completo, con la realización de la historia clínica, donde queden recogidos los posibles factores de riesgo, exposiciones anteriores con las medidas de protección empleadas, número de preparaciones o administraciones realizadas/semana. Se efectuarán pruebas de laboratorio rutinarias, reservando los marcadores de genotoxicidad para protocolos de búsqueda. Los controles deben repetirse anualmente o cada 2-3 años dependiendo del protocolo del centro de trabajo, edad del paciente e historial de exposiciones previas. En caso de exposición aguda, existirá un registro donde recoger la dimensión de la misma, procedimiento empleado según el protocolo de

emergencia o cualquier información que pueda posteriormente ser útil. Toda la información debe estar disponible con carácter confidencial, para poder realizar estudios epidemiológicos.

Los responsables de la empresa desarrollarán un documento escrito, informando de los posibles efectos derivados de la manipulación o exposición a sustancias químicas o fármacos de riesgo. Dicho documento debe contener:

- ✓ La lista completa de sustancias de riesgo.
- ✓ Plan de formación: metodología a seguir en la información a los empleados.
- ✓ Tratamiento de las exposiciones agudas, evaluación de carcinogenicidad, inactivadores químicos, solubilidad, estabilidad, volatilidad y material de protección requerido.

Algunas comisiones de exposición a citostáticos, incluyen un plan de validación, con evaluaciones sucesivas tras las sesiones de entrenamiento.

III. MANIPULACIÓN DE FÁRMACOS DE RIESGO

Obviamente hay que controlar la exposición ocupacional del personal que manipule fármacos de riesgo para su salud por su potencial absorción accidental a través de piel y mucosas originando carcinogenicidad o teratogenicidad al producirse un daño en el material genético.

El Servicio de Farmacia es el lugar que ofrece las mayores ventajas (para el paciente, el manipulador y el hospital) para convertirse en el lugar en el que se centralice su preparación.

Para garantizar la máxima protección del personal es preciso recurrir al concepto de "barrera múltiple", es decir, utilizar todos los recursos, conocimientos y precauciones de los que se disponga para dificultar la contaminación accidental:

1. Los productos se almacenarán perfectamente identificados y no en lo alto de las estanterías para evitar que eventuales derrames caigan sobre la persona que los coja.
2. Para entrar y salir del lugar de preparación se recomienda cambiarse de ropa.
3. Se trabajará en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar vertical de clase II o III que deben estar perfectamente limpias con alcohol de 70° y en funcionamiento las 24 horas.
4. Se ha de trabajar a 15 cm de todos los puntos laterales. En ella no se puede comer ni fumar. Se dispondrá de un paño absorbente estéril con un lado plastificado para recoger posibles vertidos.
5. El manipulador se lavará las manos antes de ponerse los guantes de látex - preferentemente doble guante-, usará bata y gorro (gafas y mascarilla no son necesarias).
6. Los viales se desinfectarán con alcohol de 70° y se reconstituirán empleando presión negativa para evitar que los aerosoles escapen. Las ampollas se abrirán en la dirección contraria al manipulador.

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. *Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs* [en línea]. OSHA Technical Manual (Section VI: Chapter 2). Occupational Safety & Health Administration (OSHA). U.S. Department of Labor. <http://www.osha-slc.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html> [Consulta: 4 septiembre 2001]
3. Raymond J. Muller, Dwight D. Kloth, Philip E. Johnson. *Safe Handling of Hazardous Drugs. Continuing Education for Pharmacist and Nurses*. Florida: Oncology New Concepts, 1997.
4. *Safe Handling of Hazardous Drugs and Body Wastes of the Johns Hopkins Hospital*. [en línea]. <http://www.med.jhu.edu/nursing/Ceoutside/agencyorient.html> [Consulta: 4 diciembre 2000].
5. Lisa A. Black, Angela C. Presson. Hazardous Drugs. *Occup Med* 1997. 12(4): 669-685.
6. Eitel A., Scherrer M., Kummerer K. *Manejo de citostáticos*. Madrid: Bristol-Myers, 2000.
7. Directiva 89/391/CEE del Consejo, de 12 de junio de 1989, relativa a la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud de los trabajadores en el trabajo. *Diario Oficial* nº L 183 de 29/06/1989. pp. 0001-0008.
8. *Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales*. (B.O.E. 10 de noviembre de 1995).
9. *Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención* (B.O.E. 31 de enero de 1997).
10. *Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo*. (B.O.E. 24 de mayo de 1997).
11. *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*. (B.O.E. 24 de mayo de 1997).
12. Directiva 90/679/CEE del Consejo, de 26 de noviembre de 1990, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (séptima Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE). *Diario Oficial* nº L 374 de 31/12/1990. pp. 0001-0012.
13. Directiva 93/88/CEE del Consejo, de 12 de octubre de 1993, por la que se modifica la Directiva 90/ 679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (séptima Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE). *Diario Oficial* nº L 268 de 29/10/1993. pp. 0071-0082.

14. Directiva 95/30/CE de la Comisión, de 30 de junio de 1995, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva 90/ 679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (séptima Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE). Diario Oficial nº L 155 de 06/07/1995. pp. 0041-0042.
15. Directiva 90/394/CEE del Consejo, de 28 de junio de 1990, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos durante el trabajo (sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE). Diario Oficial nº L 196 de 26/07/1990. pp. 0001-0007.
16. Real Decreto 1078/1993, de 2 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos (B.O.E. 9 de septiembre de 1993).
17. Escribano Romero B, Sánchez Fresneda MN. " Preparación y Administración de Citostáticos". Módulos de actualización multidisciplinar: El Paciente Oncohematológico y su tratamiento. Capítulo nº 4. SEFH (Eds).
18. Servei Catalá de la Salut "Recomanacions per a la manipulació de medicaments antineoplàstics als centres hospitalaris" Barcelona 1994.
19. Orden de 22 de Abril de 1992, del excelentísimo señor Consejero de Salud, por la que se regulan las normas de funcionamiento y requisitos de los Centros, Servicios y Establecimientos que manejan medicamentos citotóxicos (B.O.C.M. 4 de mayo de 1992).
20. Garabito MJ., Santos MD., Santos B., Cremades JM. Protocolo para la elaboración de fármacos de riesgo en unidades centralizadas. Farm Hosp 1999;23(4):255-260
21. Alzamora M., Mateu J. Fármacos peligrosos: no sólo los citostáticos. Farm Clin 1996; 13(2):137-141.
22. *International Agency for Research on Cancer* (IARC). [en línea]. World Health Organization. <www.iarc.fr/> [Consulta: 4 de septiembre 2001]

III. LEGISLACIÓN SOBRE TRATAMIENTO DE RESIDUOS

La legislación europea contempla a los "residuos peligrosos" en la Directiva del Consejo 91/689/CEE y entiende por tales a los figuren en sus Anexos I y II. Los residuos hospitalarios, residuos clínicos, productos farmacéuticos, medicamentos y productos veterinarios se incluyen dentro del Anexo I. Existe un tercer Anexo para acoger todas aquellas sustancias nuevas que originen residuos con propiedades irritantes, nocivas, tóxicas, cancerígenas, corrosivas, tóxicas para la reproducción, mutagénicas y ecotóxicas.

La Decisión de la Comisión 2000/532/CEE establece una lista única de residuos que engloba a:

- a) residuos derivados de las actividades humanas.
- b) Residuos peligrosos.

Por su parte, la ley española que actualmente está en vigor sobre residuos es la 10/1998 que considera como "residuo peligroso" a todos aquellos productos así como sus recipientes y envases que hayan sido calificados como tales por la normativa europea o en convenios internacionales de los que España sea parte. Además, especifica que es cada Comunidad Autónoma la que debe elaborar su propio plan para la gestión global de estos residuos.

En cuanto a las legislaciones autonómicas todas coinciden, a grandes rasgos, en clasificar a los residuos sanitarios en:

- a) Residuos asimilables a urbanos que no plantean exigencias especiales en cuanto a su gestión del resto de basuras sólidas urbanas (papel, cartón, residuos de cocina...).
- b) Residuos sanitarios que pueden originar infecciones.
- c) Residuos sanitarios tóxicos y peligrosos tanto para el hombre como para el medio ambiente que requieren una gestión especial.

Las distintas legislaciones autonómicas indican en qué recipiente hay que depositar cada tipo de residuo, de tal forma que, a mayor peligro potencial de contaminación, el recipiente deberá ser de mayor grosor y garantizar la estanqueidad y el que no se produzcan derrames.

Para residuos asimilables a urbanos se emplearán bolsas de plástico que según la comunidad autónoma en la que nos encontremos tendrán un color u otro.

Para residuos cortantes o punzantes y aquellos que sean tóxicos y peligrosos se utilizarán contenedores rígidos, de un grosor que impida su rotura accidental, que se puedan cerrar herméticamente y que se encuentren perfectamente identificados mediante un letrero o un pictograma que advierta de su peligrosidad.

El tiempo máximo de almacenamiento intermedio y final (en algunas comunidades no se contempla) es de 12 y 72 horas respectivamente.

Algunas comunidades frente a residuos concretos producidos en Farmacia

	Andalucía ¹ (1998)	Galicia ² (1997)	Aragón ³ (1995)	Cataluña ⁴ (1992)	Madrid ⁵ (1999)	País Vasco ⁶ (1996)
Citostáticos	Si los contempla	Si los contempla	Si los contempla	Si los contempla	-	Si los contempla
Citotóxicos	-	-	-	-	Si los contempla	-
Medicamentos caducados	Si los contempla	-	-	Si los contempla	-	Si los contempla
Restos de medicamentos	-	-	-	-	-	Si los contempla

1. Gestión de residuos sanitarios. Metodología para desarrollar el plan y guía de gestión de residuos de un hospital. Abril 1998. Servicio Andaluz de Salud.
2. Decreto 460/1997, de 21 de noviembre, por el que se establece la normativa para la gestión de los residuos en los establecimientos sanitarios de la Comunidad Autónoma de Galicia (D.O.G. 19 de diciembre de 1997).
3. Decreto 29/1995 de 21 de febrero, de gestión de residuos sanitarios (B.O.A. 6 de marzo de 1995).
4. Decreto 300/1992, de 24 de noviembre, de la Presidencia de la Generalitat de Catalunya.
5. Decreto 83/1999, de 3 de junio, por el que se regulan las actividades de producción y de gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid (B.O.C.M. 139, de 14-06-99. C.e. B.O.C.M. 154, de 01-07-99).
6. Decreto 313/1996, de 24 de diciembre, por el que se regulan las condiciones para la gestión de los residuos sanitarios en la Comunidad Autónoma del País Vasco (D.O.P.V. 21 de enero de 1997).

IV. FÁRMACOS CONSIDERADOS DE RIESGO

CATEGORÍAS SEGÚN FDA: TERATOGENICIDAD DE UN MEDICAMENTO

CATEGORÍA A: Estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre de embarazo y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

CATEGORÍA B: Indica una de las siguientes posibilidades:

- En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratogena, pero esto no ha sido confirmado en mujeres.
- En estudios sobre animales se ha detectado un cierto potencial teratogeno, pero no ha podido ser confirmado en mujer.

CATEGORÍA C: Indica una de las siguientes posibilidades:

- En estudios sobre animales se ha detectado efecto teratogeno, pero aún no se ha ensayado en la mujer.
- Aún no se han efectuado estudios ni en animales ni en mujeres.

CATEGORÍA D: Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénos sobre el feto humano pero, en ocasiones, el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado, el uso es en situaciones límite de posible muerte materna.

CATEGORÍA X: Medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

LISTA OSHA

ANTINEOPLÁSICOS

HORMONAS SEXUALES ESTEROIDEAS

CLORANFENICOL

INMUNOMODULADORES

AZATIOPRINA

CICLOSPORINA

INTERFERON A

AGENTES ANTIVIRALES

RIBAVIRINA

GANCICLOVIR

ZIDOVUDINA

OTROS FÁRMACOS (no incluidos en lista OSHA)

TACROLIMUS

ZALCITABINA

BCG

PENTAMIDINA

EFAVIRENZ

CIDOFOVIR

1. ANTINEOPLÁSICOS

Por definición, son fármacos utilizados en el tratamiento contra el cáncer. Su mecanismo de acción se basa en alteraciones del ADN a distintos niveles, lo que confiere a alguno de ellos propiedades oncogénicas y teratogénicas a dosis terapéuticas. No se han determinado los efectos a largo plazo de una exposición continua a pequeñas cantidades de uno o más de uno de estos fármacos.

Algunos anticancerígenos tradicionales como la Azatioprina o el Metotrexate, están siendo utilizados en enfermedades como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple lo que va a suponer una administración más frecuente, debiendo tener las consideraciones pertinentes en su manipulación.

2. HORMONAS SEXUALES ESTEROIDEAS

La exposición a hormonas sexuales esteroideas ocurre mayoritariamente en la Industria Farmacéutica, en la producción de estrógenos sintéticos. Los estrógenos actúan a nivel del núcleo de células de tejidos estrógeno-dependientes, afectando

a la síntesis del ADN. Hemos seleccionado como principio activo a estudiar dentro del grupo al estradiol.

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

- ❑ **Nombre PA:** Estradiol
- ❑ **Nombre Comercial:** Existen un total de 74 especialidades comercializadas en España que contienen estradiol sólo o en combinación con otros principios activos.
- ❑ **Categoría de la FDA:** Categoría X de la FDA.
- ❑ **Presentaciones y vías de administración**
 - Adm. Tópica: Gel
 - Adm. Oral: Grageas, Comprimidos
 - Adm. Transdérmica: Parches
 - Adm. Parenteral: Ampollas IM
 - Adm. Vaginal: Comprimidos vaginales.

❑ **Mecanismo de acción**

Hormona sexual con actividad estrogénica, que controla el desarrollo de órganos y caracteres sexuales secundarios femeninos. En mujeres postmenopáusicas u ovariectomizadas amortiguan los cambios metabólicos y sus síntomas, asociados con la pérdida de la función ovárica. Actúa sobre receptores intracelulares específicos (similares a los de otras hormonas sexuales), induciendo la producción de ciertas proteínas a través de la síntesis de ARNm a partir de ADN.

❑ **Indicaciones**

- Tratamiento de signos y síntomas de déficit estrogénico de la menopausia: sofoco, sudoración nocturna, trastornos urogenitales y pérdida de masa ósea que puede provocar osteoporosis.
- Síntomas menopáusicos en mujeres histerectomizadas. (Meriestra®)
- Amenorrea primaria o secundaria. Hipoplasia uterina. (IM depot)
- Carcinoma de próstata (Tópico).
- Contraceptivo parenteral (Topasel® IM: estradiol + algestona).
- Vaginitis atrófica debida a deficiencia de estrógenos (Vagifem® comp. vaginales).

❑ **Posología:** Según preparado.

❑ **Posible vía de absorción del fármaco biopeligroso**

- **INHALACIÓN:** La absorción intermitente de pequeñas cantidades de estrógenos puede dar lugar a niveles sistémicos relativamente elevados.
- **OTRAS VÍAS:** Se absorbe fácilmente por vía oral, transdérmica y a través de mucosas. Por ingestión origina alteraciones a nivel reproductivo en mujeres, incluso esterilidad.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis**

- Efectos carcinogénicos:
 - **MSDS de Depo-estradiol®:**
NTP(4): no carcinogénico.

IARC(5): no carcinogénico.
OSHA(6): no carcinogénico.

- **MSDS de Premarin®:**
NTP(4): carcinogénico.
IARC(5): carcinogénico.
OSHA(6): no carcinogénico.

- Teratogenicidad:

- **Animales:** se han descrito efectos teratógenos en animales. Estudios amplios con dietilestilbestrol.

- **Mujeres embarazadas:** " The Collaborative Perinatal Project" monitorizó 614 parejas de niños- madres expuestas a estrógenos durante el primer trimestre del embarazo. De ellos, 84 casos estuvieron expuestos a estradiol. Aunque hubo un incremento en la frecuencia de anomalías congénitas (cardiovasculares, oculares, auditivas y síndrome de Down) con respecto a la exposición a estrógenos, no se demostró un incremento con respecto al estradiol.

- **Categoría X de la FDA:** los estrógenos durante el embarazo tienen potencial teratógeno demostrado. Se ha descrito un síndrome conocido como VACTERL, nombre que agrupa las iniciales de los tipos de malformaciones a las que puede dar lugar: vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas, radiales y renales. Este síndrome aparece con una frecuencia del 0.1 % de los fetos expuestos. Asimismo, pueden causar efectos feminizantes en los fetos masculinos. En este caso, el riesgo potencial embriotóxico y/o teratógeno supera claramente el teórico beneficio terapéutico, y además, no se ha demostrado que tengan utilidad como antiabortivos, por lo que el uso de este medicamento está contraindicado en mujeres embarazadas. Por ello, se recomienda a las pacientes en edad fértil que adopten medidas anticonceptivas eficaces durante todo el tratamiento y, eventualmente, algún tiempo adicional después del mismo.

- **Estudios encontrados y grado de evidencia**

Consultar bibliografía.

- **Necesidad de campana, guantes o mascarilla**

La bibliografía consultada hace referencia a una serie de medidas a tener en cuenta en caso de manipulación de la materia prima:

- Manipulación:
 - lugar ventilado, mascarilla, guantes de goma y gafas protectoras.
- Actuación en caso de derrames/sobreexposición:
 - utilizar equipo protector: bata, mascarilla y guantes.
 - Evitar el contacto con el polvo, recogiendo los restos utilizando paños absorbentes mojados.
 - En caso de contacto con la piel o con los ojos lavar con abundante agua.
 - Contacto por inhalación o ingestión: ventilar el área contaminada. No existe antídoto específico.
 - Los desechos se tratarán como residuos tóxicos, tirándose en el contenedor apropiado.

- ❑ **Advertencias especiales del fabricante:** No procede
- ❑ **Protocolos de manipulación en algún hospital:** No procede

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

- ❑ **Dosis vial:** No procede
- ❑ **Diluyente:** No procede
- ❑ **Concentración reconstitución:** No procede
- ❑ **Estabilidad:** No procede
- ❑ **Fotosensibilidad:** No procede
- ❑ **Necesidad de refrigeración:** No procede

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000
2. Micromedex ® Healthcare Series.
3. *Material Safety Data Sheets (MSDS)* [en línea]. NIH .Division of Safety. Database maintained by Cornell University. <<http://msds.pdc.cornell.edu/msdsresults.asp>> [Consulta:4 diciembre 2000]
4. Martindale. The Complete Drug Reference. 32th edition.

3. CLORANFENICOL

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO (1)

- ❑ **Nombre Comercial:** Normofenicol, Chemicetina y Choromycetin
- ❑ **Categoría de la FDA:** Categoría C
- ❑ **Presentaciones y vías de administración**
 - Vía oral: Suspensión: Chemicetina (125 mg/5ml susp)
Cápsulas: Choromycetin 250 mg, Normofenicol 250 mg
 - Vía parenteral: Normofenicol iny. (1g IM; 500mg IM)
- ❑ **Mecanismo de acción:** Antibacteriano de amplio espectro que inhibe la síntesis proteica por fijación a la subunidad 50 S del ribosoma.
- ❑ **Indicaciones**

Tratamiento de las infecciones agudas producidas por *Salmonella typhi*, infecciones graves ocasionadas por salmonelas, *H. Influenzae* (específicamente en infecciones meníngeas), bacterias Gram (-) causantes de meningitis o bacteremia. Rickettsias del grupo linfogranuloma, psitacosis y otros organismos sensibles.
- ❑ **Posible vía de absorción del fármaco biopeligroso**
 1. Inhalación
 2. A través de la piel

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis (2, 3 y 4)**

1. El uso de CH durante el primer trimestre del embarazo no se ha asociado con un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas.
2. En animales no ha resultado teratogénico, pero aumenta la incidencia de muertes fetales incluso a dosis bajas.
3. Estudios in vitro han demostrado su mutagenicidad (tanto en células humanas como en animales).
4. Los estudios in vivo muestran resultados contradictorios.

❑ **Estudios encontrados y grado de evidencia**

1. **Medline:** " Valoración de la exposición a Cloranfenicol y Azatioprina entre los trabajadores de una planta farmacéutica en el Sur de Africa" (5).

- Se trata de un estudio de cohortes, en el que se monitorizan 34 trabajadores, para determinar la cantidad absorbida de estos medicamentos. No se detectaron en sangre ni en orina ninguno de los dos con los métodos analíticos empleados. Se observó un aumento de rash cutáneo, debilidad y sangrado con facilidad. En el caso del CH, el recuento de neutrófilos fue significativamente menor que en el grupo control.
- Los autores sugieren la necesidad de estudios con técnicas más sensibles, concluyendo que los trabajadores expuestos a la producción de ambos medicamentos tienen riesgo de sufrir efectos adversos en su salud.
- Se referencian 2 artículos donde se describen la producción de anemia aplásica (6), leucopenia y trombocitopenia (7) durante la exposición a CH.

2. **OSHA.** La consideración del Cloranfenicol como fármaco de riesgo parece deberse a la clasificación por parte de la IARC y el NTP (National Toxicology Program), como probablemente carcinógeno en humanos (evidencia limitada en humanos): GRUPO 2 A (8).

3. **IARC.** La monografía de evaluación de riesgo para Cloranfenicol, establece los datos de carcinogenicidad sobre la base de una serie de casos de leucemia en personas con anemia aplásica por uso de CH, y sobre todo, sobre la base de un estudio poblacional de casos-contrroles en niños con leucemia en China (9).

- Se trata de un estudio realizado en los años 1985-86, con 309 casos y 618 controles, cuyo objetivo es encontrar factores de riesgo para la leucemia estudiando la relación entre dicha enfermedad y el trabajo realizado por sus padres.
- Los resultados muestran que el riesgo de padecer leucemia es significativamente mayor en los hijos de madres que trabajan en la industria química durante el embarazo (benceno, gasolina...).
- Se demuestra que el riesgo de LNLA es significativamente mayor en niños que habían usado CH durante un largo período de tiempo (previo al diagnóstico).

4. **NTP.** En 1980 el CH figura en la lista de carcinógenos (10), siendo retirado de esta en los años 90 por considerar que los datos en humanos son inadecuados. En el año 2000, lo vuelven a estudiar y aparece nuevamente en la lista(11), basándose en la monografía de la IARC.

Necesidad de campana, guantes o mascarilla

-NTP

Protección respiratoria, en caso de derrames, lavar con abundante agua y jabón. Tratar los residuos con incineración.

-New Jersey Department of Health and Senior Services (12)

Existe una hoja informativa sobre sustancias peligrosas (dirigida a los trabajadores que manipulan sustancias químicas puras). Para el CH se aconseja utilizar en su manipulación campana de seguridad biológica clase I tipo B, protección respiratoria, ropa especial, guantes. Los derrames y residuos se tratan de forma semejante a NTP.

Advertencias especiales del fabricante: No figuran.

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

- Dosis vial:** 500 mg y 1 g.
- Diluyente:** agua para inyección + lidocaina.
- Concentración reconstitución:** 250 mg/ml.
- Estabilidad:** 24h
- Fotosensibilidad:** no
- Necesidad de refrigeración:** no

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000
2. Chloramphenicol sodium succinate 982-57-0. National Toxicology Program. <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/>
3. Chloramphenicol. Committee for veterinary medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://eudra.org/vetdocs/PDFs/MRL/chloramphenicol.pdf>
4. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man 1990(50). <http://www3.oup.co.uk/es/193.51.164.11/htdocs/Monographs/Vol50/08-Chloramphenicol.htm>
5. Jeebhay M, Mbuli S, Uebel R. Assessment of exposure to chloramphenicol and azathioprine among workers in a South African pharmaceutical plant. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:5119-5122

6. Aksoy M et al. Aplastic anemia due to chemicals and drugs. *Sex Transm Dis* Oct-Dec 1984; 347-350.
7. Farina GF, Alessio L, Formi A. Haematological changes in 2 workers occupationally exposed to chloramphenicol. *Med Lav* 1972; 63:1/2: 52-56.
8. IARC and NTP carcinogen list. <http://ozemail.com.au/>
9. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, Linet MS, Tu JT, Zheng W, Fraumei. A population-based case-control study of childhood leukaemia in Shanghai. *Cancer* 1988;62:635-644
10. NTP. Delisted substances. http://ntp-server.niehs.nih.gov/Main_pages/NTP_8RoC_pg.html
11. NTP Report on Carcinogens. <http://ntp-server.niehs.nih.gov/NewHomeRoc/10thConsideration.html>
12. Chloramphenicol. New Jersey Department of Health and Senior Services. Hazardous substance fact sheet. <http://state.nj.us/health/eoh/rtkweb/hstsdesp.htm>

4. INMUNOMODULADORES

Es conocido que el uso de potentes inmunosupresores a largo plazo produce el desarrollo de linfomas. Lo que aún no sabemos es el nivel de fármaco o el período de tiempo necesario para que esto ocurra, así como la consecuencia de una exposición ocupacional en la preparación y administración de cientos o miles de inyectables y dosis orales de estas sustancias (1).

AZATIOPRINA

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO (2)

Nombre comercial: Imurel

Categoría de la FDA: D

Presentaciones y vías de administración:

Oral: comprimidos recubiertos de 50 mg

Intravenoso: viales de 50 mg

Mecanismo de acción:

Inhibe la síntesis de ADN, impidiendo con ello la proliferación de los linfocitos T y B. Los linfocitos T son más sensibles a la acción de la Azatioprina que los B, por lo que es posible interferir las reacciones de rechazo al injerto sin afectar la síntesis de anticuerpos.

Indicaciones (3):

Trasplante renal, enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple,...

Posología: Según preparado.

Posible vía de absorción del fármaco biopeligroso:

-Contacto con la piel. Abundante agua y después agua y jabón

- Inhalación. Abandonar el área. Respirar aire fresco. Ir al hospital aun cuando no haya síntomas.
- Contacto con los ojos. Lavar 20-30' con agua o suero fisiológico. Ir al hospital aun cuando no haya síntomas.
- Ingestión. No inducir vómitos. Si se está consciente 2-3 vasos de agua para diluir. Ir al hospital.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

☐ Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis:

1. La Azatioprina es mutagénica en animales y en humanos se han descrito anomalías cromosómicas que revierten al suspender el fármaco.
2. La IARC al considerar que hay suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos la clasifica en el grupo I. Estudios casos-control en animales demuestran la capacidad de provocar ciertos tipos de tumores. En humanos, su uso se asocia a un mayor riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin y cáncer de piel en los pacientes trasplantados de riñón. Los pacientes con artritis reumatoide severa recibiendo Azatioprina posiblemente tienen un mayor riesgo de tumores sobre todo si previamente tuvieron exposición a los agentes alquilantes.
3. Estudios en ratones y conejos, a dosis equivalentes en humanos, han registrado efectos teratógenos que incluyen malformaciones esqueléticas y anomalías viscerales.

☐ Estudios encontrados y grado de evidencia: Consultar bibliografía

☐ Necesidad de campana, guantes o mascarilla: No procede

☐ Advertencias especiales del fabricante

La ficha técnica del laboratorio indica que deben seguirse las normas generales para la manipulación de medicamentos citotóxicos. Sobre los comprimidos, al estar recubiertos no deben ofrecer mayor problema, salvo si se trituran, en cuyo caso deben de adoptarse medidas de protección. Los inyectables deben manipularse como un citostático más. En caso de derrame el neutralizante debe ser hidróxido sódico al 5%.

☐ Protocolos de manipulación en algún hospital: no procede

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

☐ Dosis vial:

☐ Diluyente: mínimo 5 ml de API, SSF o SG5%.

☐ Concentración reconstitución: entre 5-10 mg/ml

☐ Administración:

- Administración IV directa lenta: la solución es muy alcalina. Se recomienda lavar posteriormente con 50 ml de SSF o SG5%.

- Perfusión corta: diluir con 50-100 ml de SSF o SG5% y administrar en 30-60 minutos
- ❑ **Estabilidad:** se recomienda administrar inmediatamente dado que carece de conservantes (2-3 horas).
- ❑ **Fotosensibilidad:** Sí
- ❑ **Necesidad de refrigeración:** no

BIBLIOGRAFÍA

- (1) American Hospital Formulary Service. Drug information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, MD: Customer Service Dept; 2000.
- (2) Catálogo especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000
- (3) Imurel. Prospecto. Madrid. Evans Medical.

CICLOSPORINA

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

- ❑ **Nombre comercial:** SANDIMMUN.
- ❑ **Categoría de la FDA:** Categoría C.
- ❑ **Presentaciones y vías de administración:**
 - Presentación oral:
 - Cápsulas de gelatina blanda de 25mg, 50mg y 100mg.
 - Solución oral al 10%, 50 ml.
 - Presentación inyectable:
 - Ampollas de 250mg y de 50mg, para vía intravenosa.
- ❑ **Mecanismo de acción:**

El efecto inmunosupresor de la ciclosporina A está directamente relacionado por la inhibición de la transcriptasa de interleuquina-2 (IL-2) y otra serie de linfoquinas segregadas por el linfocito-T activado (1,2).
- ❑ **Indicaciones (3):**
 1. **Trasplante:**

Prevención del rechazo del injerto en trasplantes alogénicos de riñón, corazón, pulmón, corazón-pulmón e hígado. Tratamiento del rechazo en pacientes que han recibido otros agentes inmunosupresores. En trasplantes de médula ósea, para prevención del rechazo del injerto. Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped.
 2. **No Trasplante:**
 - Uveitis endógena: uveitis intermedia o posterior no infecciosa, refractaria, activa con riesgo de pérdida de visión. Uveitis de la enfermedad de Bechcet.
 - Psoriasis: psoriasis severa en placas, cuando la terapia convencional es ineficaz o inadecuada.

- Síndrome nefrótico: secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa, en pacientes dependientes de esteroides o resistentes a los mismos.
- Artritis reumatoide activa severa.
- Dermatitis atópica severa: en casos de requerir terapia sistémica.

Posología: Según preparado

Posible vía de absorción del fármaco biopeligroso: oral y parenteral.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis:

La ciclosporina ha dado negativo en diversos test de mutagenicidad probados, pero a igual que con otros inmunodepresores, su empleo se ha asociado con un aumento en la aparición de tumores y manifestaciones linfoproliferativas: sarcoma de kaposi, carcinoma de células basales y linfomas.

Se ha sugerido que la supresión de las células T provocada por la Ciclosporina puede generar la proliferación de las células B, bajo la influencia del virus de Epstein- Barr.

En un estudio realizado en ratones, recibiendo 4 mg/kg/día de ciclosporina, se observó un aumento de linfomas linfocíticos en ratones machos y de adenomas hepatocelular en ratones hembras.

En humanos, se ha observado el desarrollo de tumores y alteraciones linfoproliferativas en un 1,5%, las más frecuentes fueron las cutáneas (4): sarcoma de kaposi, carcinoma basal). La incidencia de linfomas fue del 0,3%.

La IARC (5) considera que hay suficiente evidencia sobre la carcinogenicidad de la Ciclosporina en humanos, y limitada evidencia en experimentos realizados en animales, clasificándola en el grupo I (sustancia carcinógena en humanos).

Estudios encontrados y grado de evidencia: Consultar bibliografía (6,7).

Necesidad de campana, guantes o mascarilla: No procede.

Protocolos de manipulación en algún hospital: No procede.

Advertencias especiales del fabricante

No existen según el laboratorio advertencias especiales para su manipulación, tanto de la materia prima como del medicamento propiamente dicho.

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

Dosis vial, diluyente, concentración reconstitución, estabilidad, fotosensibilidad y necesidad de refrigeración:

La solución de SANDIMMUN NEORAL debe diluirse preferentemente con zumo de naranja o de manzana; no obstante, pueden usarse otras bebidas tipo agua mineral, batido de chocolate, tónica, limonada, bebida de cola, según el gusto individual del paciente. Inmediatamente antes de ingerir la solución, deberá agitarse bien. El zumo de pomelo no deberá utilizarse para la dilución, por su

posible interferencia con el sistema enzimático P450-dependiente. La jeringa no deberá entrar en contacto con el diluyente. No enjuagar la jeringa, limpiar el exterior con un pañuelo de papel seco. Debe conservarse entre 15 y 30°C, preferiblemente no por debajo de 20°C, puesto que contiene componentes oleosos de origen natural que tienden a solidificar a bajas temperaturas. Por debajo de 20°C puede aparecer una formación de tipo gelatinoso, que no obstante es reversible a temperaturas superiores hasta 30°C. Aún después podría observarse un pequeño sedimento o alguna partícula. Estos fenómenos no afectan a la eficacia ni a la seguridad del producto, y la dosificación mediante la pipeta sigue siendo adecuada.

SANDIMMUN concentrado para perfusión intravenosa (ampollas de 1ml y de 5ml, a concentración de 50mg/ml) debe diluirse entre el 1:20 y el 1:100 en una solución fisiológica salina o glucosada al 5% y administrarse en perfusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas aproximadamente. No se utilizarán las diluciones del concentrado pasadas 48 horas después de su preparado. A ser posible debe utilizarse un recipiente de cristal. Los frascos de plástico sólo se podrán utilizar si están conformes a las exigencias de la Farmacopea Europea para los recipientes de plástico para sangre. El aceite de ricino polioxietileno contenido en el concentrado puede causar redisolución del ftalato del PVC.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Cos M. A y Merino J. Fármacos inmunodepresores e inmunoestimuladores. En: Farmacología humana. Flórez J. 3ª Ed. Masson. Barcelona 1997.389-406.
2. American Hospital Formulary Service. Drug information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, MD: Customer Service Dept; 2000.
3. Ficha técnica de Sandimmun. Fecha de publicación: Febrero de 1999.
4. Arellano F, Krupp PF. Cutaneous malignant melanoma occurring after cyclosporin A therapy. Br J Dermatol 1991; 124:611.
5. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. [en línea]. World Health Organization. <www.iarc.fr/>_[Consulta: 4 de septiembre 2001]
6. Little MA, Abraham KA, Kavanagh J, Connolly G, Byrne P, Walshe JJ. Pregnancy in Irish renal transplant recipients in the cyclosporine era. Ir J Med Sci 2000 Jan-Mar;169(1):19-21.
7. Di Paolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, Stallone G, Derosa C, Procino A, Schena FP. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. Transplantation 2000 May 27;69(10):2049-54.

INTERFERON A

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

☐ **Nombre comercial:** Roferon A, Intron A, Wellferon

- ❑ **Categoría de la FDA:** Categoría C
- ❑ **Presentaciones y vías de administración:** Viales solución, liofilizados y plumas multidosis a diversas concentraciones.
- ❑ **Mecanismo de acción:** Antiviral y antineoplásico. A nivel celular interviene en la activación de las defensas fisiológicas y en el control del crecimiento celular.
- ❑ **Indicaciones:** Dependiendo del tipo de Interferon A, encontramos entre otras las siguientes indicaciones: Tricoleucemia, Sarcoma de Kaposi, Leucemia mieloide, Linfoma cutáneo de células T, Hepatitis B y C crónica, Linfoma no Hodgkin folicular, Carcinoma avanzado de células renales, Mieloma múltiple, Linfoma folicular y Tumor carcinoide, Melanoma maligno.
- ❑ **Posología:** variable según el peso y la indicación.
- ❑ **Posible vía de absorción del fármaco biopeligroso:** No figura.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis:**

-Mutagenicidad y carcinogénesis

El fabricante de Interferon alfa-2a (Roferon®) indica que no hay estudios publicados sobre el potencial carácter mutagénico del fármaco. A concentraciones superiores a 1,92 mg/placa, no mostró mutagenicidad en el test de Ames. Los estudios realizados con el Interferon alfa-2b (Intron® A) no han mostrado evidencia de mutagenicidad. Con el Interferon alfa-n3 (Alferon® N) no existen resultados aún de los estudios realizados. El Interferon alfa-2a administrado a dosis no citotóxicas, no pareció causar daño cromosómico en un estudio citogenético realizado in vitro en linfocitos humanos. El Interferon leucocitario natural humano, causó anomalías cromosómicas en linfocitos humanos de pacientes con desórdenes linfoproliferativos, sin embargo no las causó en otros estudios con adultos sanos, e inclusive puede proteger primariamente los fibroblastos de embrión de pollo frente a las aberraciones inducidas por rayos gamma. No tenemos resultados de estudios realizados sobre el potencial carcinogénico ni de Interferon alfa-2a, alfa-2b o alfa-n3 (1).

-Embarazo, fertilidad y lactancia.

El uso de Interferon alfa sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Se recomienda a las mujeres en edad fértil la utilización de método anticonceptivo adecuado. Los estudios sobre monos rhesus, utilizando dosis 45-180 veces superiores a las terapéuticas humanas y administrando el medicamento durante el principio hasta la mitad de la gestación, han registrado actividad abortiva (2). Estudios en monos rhesus recibiendo Interferon alfa-2b a dosis de 1, 5 o 25 millones de unidades/Kg diariamente durante 3 ciclos menstruales seguidos pusieron de manifiesto irregularidades menstruales tales como prolongación o acortamiento del periodo menstrual y sangrados erráticos, pudiendo ser considerados anovulatorios los ciclos al observar alteraciones de los niveles de hormonas. Estos efectos también aparecen en humanos que reciben Interferon alfa. El fabricante de Interferon alfa-2a no da importancia a los efectos adversos relacionados con la fertilidad femenina, sin

embargo se detectan casos de alteraciones en la espermatogénesis e impotencia transitoria. Los Interferones alfa-2b y alfa-n3 no han sido estudiados en este sentido. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se ignora si es excretado por la leche materna, no obstante, los interferones murínicos sí se excretan con leche de rata, por lo que para evitar la posibilidad de graves efectos en lactantes, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

❑ Estudios encontrados y grado de evidencia:

-Medline:

1. Estudio sobre posible toxicidad genética de las citocinas (3).
2. A propósito de un caso: Tratamiento de mieloma múltiple con Interferon alfa durante la gestación que resulta seguro a pesar de su potencial efecto teratogénico y mutagénico(4).
8. El Interferon beta no actúa como potencial mutagénico (5).
9. Anormalidades citogenéticas en terapia con Interferon alfa en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica (6 y 7).

❑ Necesidad de campana, guantes o mascarilla: No procede

❑ Advertencias especiales del fabricante: No procede

❑ Protocolos de manipulación en algún hospital: No procede

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

❑ Dosis vial: variable según presentación

❑ Diluyente: variable según presentación

❑ Concentración reconstitución: variable según presentación

❑ Estabilidad: no se aconseja superar las 24 horas a Tª ambiente en el caso de Interferon alfa-n3 e Interferon alfa-2ª (en reconstitución o no según la presentación). El Interferon alfa-2b soporta sin necesidad de refrigeración, a Tª superiores a 40°C durante 2 días. Las soluciones reconstituidas de Interferon alfa-2b a concentraciones de 10 millones de unidades/ml son estables durante 1 mes congeladas a -10°C o enfriadas en jeringas de plástico, sin embargo el resto no pueden ser almacenadas por largos períodos en jeringas.

❑ Fotosensibilidad: No procede

❑ Necesidad de refrigeración: 2-8°C.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) American Hospital Formulary Service. Drug information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, MD: Customer Service Dept; 2000. ; pag 979 - 980.
- (2) Catálogo especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000

- (3) Lazutka JR., Genetic toxicity of cytokines. *Mutat Res* 1996; 361 (2-3): 95-105.
- (4) Sakata H, Karamitsos J, Kundaria B, DiSaia PJ. Case report of interferon alfa therapy for múltiple myeloma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Jan; 172(1 Pt 1): 217-9.
- (5) Shimada h, Ebine Y, Kurosawa Y, Arauchi T. Mutagenicity studies of human fibroblast interferon (HuINF-beta). *Mutat Res* 1984 Apr; 139(4): 183-7.
- (6) Maloisel F, Uettwiller F, Laplace A, Lioure B, Herbrecht R, Mark M, Dufour P. Emergence of unusual cytogenetic abnormalities under interferon-alpha therapy in patients with chronic myelogenous leukaemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1999 Sep; 113(2): 172-6.
- (7) Fayad L, Kantarjian H, O´Brien S, Seong D, Albitar M, Keating M, Talpaz M. *Leukemia* 1997 May; 11(5): 767-71.

5. AGENTES ANTIVIRALES

RIBAVIRINA

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

- ❑ **Nombre Comercial** Rebetol®, Virazole®
- ❑ **Categoría de la FDA:** Categoría X de la FDA.
- ❑ **Presentaciones y vías de administración**
 - Vía inhalatoria
Aerosol oral de 6 g (vial).
 - Vía oral
Cápsulas duras de 200 mg.

- ❑ **Mecanismo de acción**

La Ribavirina es un antiviral de estructura nucleosídica que interfiere en la replicación viral tanto de virus ADN como ARN.

- ❑ **Indicaciones**

- Administración inhalada: se utiliza en neumonía por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños y gripe en adultos jóvenes.
- Administración oral: tratamiento de la hepatitis C en combinación con interferón alfa-2b y 2a (1).

- ❑ **Posología**

- Aerosol: se utiliza una solución de 20mg/ml, generando una concentración aerosólica de 190 ng/l. Se administra durante 12-18 horas/ día, a lo largo de 3-7 días.
- Cápsulas orales: 1000 - 1200 mg / día en dos tomas(mañana y noche) durante 6 meses de tratamiento o un año dependiendo de la respuesta y factores pronósticos..

❑ **Posible vía de absorción del fármaco**

- **INHALACIÓN:** se generan aerosoles durante la administración del preparado inhalatorio, que han sido responsables de una serie de efectos secundarios en trabajadores sanitarios tras una exposición prolongada a la ribavirina. Entre otros destacan dolor de cabeza (51%), conjuntivitis (32%), rinitis, náuseas, discinesia, faringitis y lagrimeo (10-20%) y dolor en el pecho. Estos efectos adversos desaparecen tras minutos u horas de la exposición.

Independientemente de esto hay que tener en cuenta que la administración inhalada de

ribavirina genera en sí misma gran cantidad de efectos secundarios (2).

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis**

- Efectos carcinogénicos: la administración crónica de ribavirina produce tumores benignos en mama, páncreas, pituitaria y tumores adrenales, además de lesiones vasculares y degeneración de la conjuntiva, (ensayos realizados en ratas).
- Teratogenicidad: aunque no existen datos en humanos, la ribavirina mostró poder teratógeno en casi todas las especies animales estudiadas, produciendo también alteraciones del esperma a dosis inferiores a las terapéuticas.
- Mutagenicidad: en algunos estudios realizados en animales se observaron transformaciones celulares y mutaciones.

❑ **Necesidad de campana, guantes o mascarilla**

Toda la bibliografía consultada propone ciertas recomendaciones en su manejo:

- Las mujeres embarazadas no deben preparar ni administrar el medicamento(3).
- Debe evitarse la manipulación por asmáticos sin las debidas precauciones.
- En cualquier caso deben utilizarse mascarillas protectoras de citostáticos (las quirúrgicas no retienen partículas de ribavirina) y gafas protectoras, además dentro de lo posible el manejo del medicamento se debe realizar en habitación con presión negativa en la que se renueve el aire al menos seis veces a la hora (4).
- La medicación oral igual que un citostático debe ser reenvasada de forma manual, no utilizando reenvasadora de sólidos.

❑ **Advertencias especiales del fabricante**

- Se aconseja el uso de métodos anticonceptivos por parte del paciente en tratamiento oral y su pareja mientras que dure el tratamiento y varios meses después de finalizarlo.
- En el caso de la ribavirina en aerosol, se aconseja a las mujeres embarazadas que no atiendan de modo directo a los pacientes receptores del fármaco, procurándose además detener temporalmente la administración de ésta. Las habitaciones donde se administre el fármaco deberán estar bien ventiladas.

❑ **Protocolos de manipulación en algún hospital**

Existe bibliografía sobre protocolización de la administración de ribavirina en aerosol (5).

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

❑ **Concentración reconstitución**

Se disuelve el liofilizado en 100ml de agua para inyección y se transfiere a un generador de partículas SPAG capaz de crear un aerosol con tamaño de partícula de 1.3 micras de diámetro. Una vez en él se añade agua bidestilada estéril hasta un volumen de 300 ml (20mg/ml).

❑ **Estabilidad, fotosensibilidad y necesidad de refrigeración:**

La solución puede guardarse a Tª ambiente y en condiciones estériles durante 24 horas. Desechar cualquier cantidad que pase de 24h.

BIBLIOGRAFÍA

1- Catálogo especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000

2-Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C et al: Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol* 1999; 6:1686-1688.

3-Shults RA, Baron S, Decker J et al: Health care worker exposure to aerosolised ribavirin: biological and air monitoring. *J Occup Environment Med* 1996; 38:257-263.

4-Product Information: Virazole®, Ribavirin®. ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA, 1996.

5- Mora A. Administración de ribavirina en aerosol. *Revista ROL de enfermería* 1998; 233:65-69.

GANCICLOVIR

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

❑ **Nombre comercial:** Cymevene®, Vitrasert® (1)

❑ **Categoría de la FDA:** C

❑ **Presentaciones y vías de administración:** Cápsulas de 250 mg, viales de 500 mg e implantes oculares.

❑ **Mecanismo de acción:** Antiviral. Es un derivado de la guanósina, con acción viroestática. Inhibe la síntesis de ADN viral bloqueando el proceso de elongación del ácido nucleico. Es activo frente a la mayoría de los virus del grupo herpes, especialmente frente al citomegalovirus (CMV). (2)

❑ **Indicaciones:**

Oral.- Retinitis por CMV. Tratamiento de mantenimiento en pacientes con SIDA tras estabilización de la retinitis por tratamiento de inducción apropiado. Profilaxis de la retinitis por CMV en pacientes VIH+ con riesgo.

IV.- Infecciones por CMV que pongan en peligro la vida o afecten gravemente la visión de pacientes inmunodeprimidos, colitis, esofagitis, neumonía y otras

afectaciones viscerales o infecciones sistémicas graves sin afectación visceral comprobada. No está indicado en infecciones de menor gravedad, patología congénita o neonatal por CMV, ni en pacientes no inmunodeprimidos.

También está indicado en tratamiento preventivo de infecciones por CMV en pacientes sometidos a trasplante de órganos con riesgo (sólo la forma IV). La forma oral hay que solicitar para su empleo el "Uso Compasivo". (3)

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad y carcinogénesis:**

Hay evidencias de potencial mutagenicidad y carcinogenicidad en animales tanto in vitro como in vivo, aunque no se ha demostrado en humanos. El test de Ames y ensayos de transformación de células con o sin metabolismo activado presentan potencial mutagenicidad en células de mamíferos tales como linfocitos humanos, y también se ha visto mutagenicidad en ensayos con cromosomas. In vitro y con metabolismo activado, el fármaco aumenta la tasa de intercambio de cromátidas hermanas a todas las concentraciones de la droga que se han ensayado en linfocitos humanos. También induce mutaciones puntuales a concentraciones entre 50-500 mcg/ml sin metabolismo activado y entre 100 - 400 mcg/ml con metabolismo activado.

De la misma forma se han observado daños cromosómicos en ratones que recibieron ganciclovir IV en dosis de 150-500 mg/Kg pero no a 50 mg/Kg.

Un ensayo de 18 meses en ratones que recibieron vía oral 1 g/Kg/día demostró una incidencia mayor de tumores en prepucio y en tejidos reproductivos e hígado de hembras. A dosis de 20 g/Kg/día hay un ligero aumento de la incidencia de tumores y no se manifiestan efectos carcinógenos en este mismo estudio a dosis de 1 mg/Kg /día.

Embarazo: Aunque no hay estudios controlados en humanos, se ha demostrado que el fármaco es teratogénico en conejos y embriotóxico en ratas a dosis equivalentes a las recomendadas en humanos.

En estudios en conejos administrando dosis de 20-60 mg/Kg/día IV durante la gestación, se observa muerte del feto y efectos teratogénicos.

Fertilidad: Estudios en ratas a dosis equivalentes a las humanas producen descenso de la fertilidad en hembras y de la espermatogénesis en machos. La fertilidad en los machos se redujo reversiblemente a 2mg/Kg/día IV durante 2 meses o 10 mg/Kg/día oral durante 3 meses, pero irreversiblemente si se aumenta la dosis a 10 mg IV o 100-1000 oral durante los mismos periodos de tiempo.

Lactancia: La administración de dosis IV durante la lactancia 9 veces superiores a las que se emplean en humanos, produjo hipoplasia de testículo y vesículas seminales en macho y cambios patológicos en las paredes del estómago.

No se conoce si ganciclovir se excreta por la leche humana.

❑ **Estudios encontrados y grado de evidencia:**

No hay estudios controlados que demuestren los efectos teratogénicos y carcinogénicos del ganciclovir en humanos, pero debido a los estudios conocidos en animales, se sospecha la posibilidad de efectos semejantes en el hombre.

❑ Necesidad de campana, guantes o mascarilla:

El fabricante recomienda precaución durante la reconstitución del vial, así como el uso de guantes de látex y gafas protectoras en el manejo del fármaco para evitar exposiciones en caso de roturas del frasco u otros accidentes debido al poder mutagénico y carcinogénico del fármaco.

El ganciclovir sódico reconstituido con 10 ml de agua para inyección tiene un pH=11, lo que hace necesario tomar precauciones en su manejo para evitar el contacto con la piel y mucosas. En caso de que hubiera contacto se aconseja lavar la zona con abundante agua y jabón, si se trata de los ojos con agua durante al menos 15 minutos.

Debido a su semejanza con las drogas citostáticas, alguna bibliografía recomienda que se maneje siguiendo las normas generales de manipulación de citostáticos, si bien no hay unanimidad en que todos los procedimientos recomendados en dichas guías sean necesarios.

❑ Advertencias especiales del fabricante (4):

Debido a los efectos teratogénicos en animales, los fabricantes recomiendan usar ganciclovir en el embarazo sólo cuando los potenciales beneficios puedan superar a los posibles riesgos para el feto, así como advertir a las mujeres en edad fértil que reciban ganciclovir de la necesidad de utilizar algún método anticonceptivo. También recomiendan suprimir la lactancia en mujeres en tratamiento y no continuarla hasta pasadas al menos 72 horas de la última dosis recibida.

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

❑ **Dosis vial:** 500 mg.

❑ **Diluyente:** 10 mililitros de agua para inyección. No emplear agua bacteriostática que contenga parabenes ya que pueden precipitar con el principio activo.

❑ **Concentración reconstitución:** 50mg/ml.

❑ **Estabilidad, fotosensibilidad y necesidad de refrigeración:**

La solución, una vez reconstituida, es estable durante 12 horas a temperatura ambiente. Para su administración extraer del vial reconstituido el volumen necesario según peso corporal del paciente y el tipo de tratamiento que precise. Entonces debe añadirse a 100 ml del líquido de infusión (fisiológico, glucosado 5% y ringer lactato), porque no se recomiendan concentraciones de infusión superiores a 10 mg/ml. (5)

El fabricante recomienda su administración una vez diluido antes de 24 horas, pero hay estudios con soluciones de 2,5 mg/ml del producto que son estables durante al menos 5 días a 4-25 °C en fisiológico y glucosado 5%.

Otro estudio encuentra estabilidad al menos durante 35 días diluido en suero salino o dextrosa al 5% a concentraciones entre 1 y 5 mg/ml almacenados en bolsas de PVC entre 5-25 °C.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) American Hospital Formulary Service. Drug information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, MD: Customer Service Dept; 2000.
- (2) Martindale; The complete drug reference. 32th edition.
- (3) Catálogo especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000
- (4) Prod Info Cytovene 1998.
- (5) Visor Gc, Lin L-H, Jackson SE et al. Stability of ganciclovir sodium (DHPG sodium) in 5% dextrose or 0.9% sodium chloride injections. Am J Hosp Pharm 1986; 43:2810-2812.

ZIDOVUDINA

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

❑ **Nombre comercial:** Zidovudina® (AZT, ZDV).

❑ **Categoría de la FDA:** C

❑ **Presentaciones y vías de administración:**

Comprimidos 50 mg, comprimidos 100 mg, comprimidos 250 mg, comprimidos 300 mg, solución oral 50 mg / 5ml, viales IV 200 mg / 10 ml.

❑ **Mecanismo de acción:**

Antirretroviral, análogo nucleósido, de acción virostática selectiva frente a retrovirus, incluyendo VIH. Actúa inhibiendo a la transcriptasa inversa, previa fosforilación intracelular, impidiendo la replicación del VIH al bloquear la copia del ARN viral en ADN dentro de las células infectadas. El efecto competitivo sobre la transcriptasa inversa del VIH es unas 100 veces mayor que para la alfa-ADN polimerasa celular.

❑ **Indicaciones:**

Tratamiento de la infección por VIH en niños y adultos, en combinación con otros antirretrovirales. Tratamiento de la infección en embarazada VIH+ (con más de 14 semanas de gestación) y profilaxis primaria de la transmisión materna-fetal del VIH-1 en sus hijos recién nacidos. Sólo está indicada la monoterapia en estos casos.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis:**

EN ANIMALES

Estudios de carcinogenicidad: La administración durante 19 meses de dosis elevadas en roedores se asocia con el desarrollo de tumores vaginales de aparición tardía en el 13% de ratas hembras (1). En los roedores la zidovudina no se metaboliza y se concentra en orina, con reflujo en el fondo vaginal, por lo que estos tumores pueden producirse como consecuencia del efecto tópico. No se ha advertido la aparición de tumores en otras ubicaciones.

Se han realizado dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria con resultados distintos:

- a) En el primero, realizado por el NCI (2), se dieron dosis elevadas (25 - 50 veces superiores a las que se dan en humanos) durante el último trimestre de gestación. El seguimiento durante 12 meses de la descendencia mostró un incremento de tumores de pulmón, hígado y gónadas femeninas.
- b) En el segundo, se dieron dosis necesarias para conseguir una exposición tres veces a la que se emplea en humanos (3). Algunas de las crías recibieron también zidovudina durante períodos de su vida. En este último estudio no se produjo incremento en la incidencia de tumores en las crías, excepto en aquellas que recibieron una exposición adicional durante su vida.

Se concluye que los datos de toxicidad del primer estudio representan un riesgo hipotético, mientras que ha sido ampliamente probada la reducción del riesgo de transmisión materno-infantil del VIH. En 1997, se revisaron datos de hospitales norteamericanos (4) concluyendo que la reducción de la transmisión vertical del VIH debida al empleo de zidovudina (5) era casi del 70%, lo que supera con creces el riesgo teórico de toxicidad transplacentaria. No se han observado tumores en estos niños con exposición uterina a zidovudina (6). Aunque estos datos son tranquilizadores, el seguimiento es reciente y por ello limitado, por lo que el estudio debe continuar durante su vida adulta antes de poder concluir que no existe riesgo de carcinogenicidad.

Estudios de mutagenicidad: No se ha observado mutagenicidad con o sin activación en el Test de Ames. Sin embargo, resultó débilmente mutagénica en la prueba del linfoma celular del ratón.

Un estudio citogénico in vitro en ratas no mostró lesiones cromosómicas tras dosis intravenosas.

Si se observaron efectos clastogénicos (lesiones cromosómicas) en estudios in vivo de micronúcleos con dosis repetidas por vía oral en ratones.

Estudios sobre reproducción/fertilidad: No se han observado efectos sobre la reproducción o fertilidad en roedores. Puede ocasionar un efecto citotóxico, relacionado con la dosis, sobre la preimplantación de embriones de ratón (7).

No se han producido hallazgos de teratogenicidad al dar 500-600 mg/kg/día en ratones y conejas preñadas durante la fase principal de la organogénesis. Sin embargo hubo un aumento significativo de las resorciones fetales (8).

También se observó que al dar una dosis a ratones equivalente a 350 veces superior a la concentración plasmática máxima en humanos hubo toxicidad materna y malformaciones fetales.

EN HUMANOS

Para la IARC, la zidovudina está clasificada dentro del grupo 2B.

Estudios de mutagenicidad: Se han observado lesiones cromosómicas en estudio in vitro en linfocitos humanos pero no está claro qué significado tiene.

Estudios sobre fertilidad: No se disponen de datos sobre el efecto del fármaco en la fertilidad de la mujer. En el hombre no afecta a la cantidad, morfología o movilidad del esperma.

Estudios sobre transferencia placentaria: Atraviesa rápidamente la placenta humana y origina una relación sangre del cordón umbilical / sangre materna de aproximadamente 0,8.

Estudios sobre embarazo: Se tolera bien durante el embarazo y en el neonato a término cuando se administra a dosis de 2 mg/kg de peso cada 6 horas (11). En el seguimiento realizado durante 4 años postparto de las participantes en el estudio PACTG 076 no se observaron diferencias en la progresión de la enfermedad entre las mujeres tratadas con zidovudina y las que recibieron placebo (12). El seguimiento durante casi 6 años de los recién nacidos con exposición uterina a zidovudina ha mostrado que no se alteran los parámetros inmunológicos, neurológicos y de crecimiento (9,13) entre los niños tratados con placebo y los que recibieron el fármaco.

Algunos profesionales recomiendan que las mujeres que tengan VIH y tomen zidovudina no amamenten a sus hijos porque virus y fármaco pasan a la leche (10).

Toxicidad mitocondrial y análogos nucleósidos: Estos fármacos se unen a la gamma ADN polimerasa mitocondrial e interfieren con la replicación mitocondrial (14).

Potencia relativa in vitro de inhibición de la gamma ADN polimerasa mitocondrial: zalcitabina>didanosina>estavudina>lamivudina>zidovudina>abacavir.

Esta toxicidad mitocondrial que aparece en pacientes tratados durante un largo periodo de tiempo se resuelve interrumpiendo el tratamiento (15).

Esta toxicidad se ha observado en neonatos no infectados expuestos al fármaco en útero. Investigadores franceses han documentado 8 casos de este tipo: dos fallecieron, tres presentaron síntomas leves y tres fueron asintomáticos (16). No se ha establecido sin embargo relación entre estos hallazgos y la exposición uterina a antirretrovirales. En EE.UU. no se han identificado fallecimientos similares a los ocurridos en Francia en los casos estudiados dentro de una gran base de datos (17).

Se han revisado los datos de los acontecimientos adversos neurológicos de 1.798 pacientes que han participado en el ensayo PETRA (en África) en el que se han comparado frente a placebo tres regímenes de ZDV/3TC (antes, durante y 1 semana postparto; durante el parto y postparto; sólo durante el postparto) para prevenir la transmisión del VIH. Los niños tratados con ZDV/3TC no han tenido un aumento de riesgo de acontecimientos adversos (18). Si la disfunción mitocondrial y la exposición uterina a fármacos antirretrovirales es real, el desarrollo de una patología grave en recién nacidos parece ser infrecuente y debe sopesarse frente al beneficio obvio del empleo de ZDV que disminuye casi un 70% de la transmisión de una infección fatal (19). Los EE.UU. siguen realizando un seguimiento a largo plazo de los niños con exposición en útero a antirretrovirales.

❑ **Advertencias especiales del fabricante:**

Las que conciernen a mantener las condiciones asépticas propias para la preparación de medicamentos estériles.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ayers KM, Clive D, Tucker WE, Hajian G, de Mirande P. Nonclinical toxicology studies with zidovudine: genetic toxicity tests and carcinogenicity bioassays in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 32: 148 - 158.
- (2) Olivero OA, Anderson LM, Diwan BA, Haines DC, Harbaugh SW, Moskal TJ, Jones AB, Rice JM, Riggs CV, Logsdon D, Yuspa SH, Poirier MC. Transplacental effects of AZT: tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1602-8
- (3) Ayers KM, Torrey CE, Reynolds DJ. A transplacental carcinogenicity bioassay in CD-1 mice with zidovudine. *Fundam appl Toxicol* 1997; 38: 195-8.
- (4) Reggy AA, Rogers MF, Simonds RJ. Using AZT to prevent perinatal human immunodeficiency virus transmission and risk of transplacental carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1566 -7.
- (5) Connor EM, Sperling RS, Gelberg R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL y cols. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 (Patg 076) Study Group. N England J Med* 1994; 331: 1173-80.
- (6) Hanson IC, Antonelli TA, Sperling Rs et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Inmune Defic Synd Hum Retrovirol* 1999; 20:463-7.
- (7) Tolzis P, Marx CM, Kleinman N, Levine EM, Schmidt EV. Zidovudine-associated embryonic toxicity in mice. *J Infect Dis* 1991; 163:1212-8.
- (8) Antirretroviral pregnancy registry. *Pharma Research Corp, Willminton, NC. Enero de 1989-julio de 1997.*
- (9) Sperling RS, Shapiro DE et al. Safety of maternal-infant zidovudine regimen utilized in *Pediatric AIDS Clinical Group 076 Study. Aids* 1998; 12:1805-13.
- (10) White A, Eldridge R, Andrews E. Birth outcomes following zidovudine exposure in pregnant women: the antiretroviral Pregnancy Registry. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 421: 86-8.
- (11) O'Sullivan MJ, Boyer PJ et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). *Zidovudine Collaborative Working Group. Am J Obset Gynecol* 1993; 168: 1510 -6.
- (12) Bandeguez AD, Mofeson Lm, Spino C, Shapiro DE et al. Lack of clinical and inmunologic disease progresion with transient use of zidovudine to reduce perinatal HIV-1 transmission in PACTG 076. *En: 12ª Conferencia Mundial sobre el SIDA. Ginebra, 1998 (abstract 12233).*
- (13) Culname M, Fowler M, Lee SS et al. Lack of long-term effects of utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. J Am Med Assoc* 1999; 281: 151 -7.
- (14) Brikman K, ter Hofstede HJ, Burguer DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 38: 2743-9.

- (15) Martin JL, Brown CE, Marthews-Davis N, Rardon JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerase and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2743-9.
- (16) Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
- (17) Smith M, Grioup USNSRW. Ongoing nucleoside safety review of HIV-exposed children in U.S. studies. En: Segunda conferencia sobre Estrategias Globales para la Prevención de la Transmisión materno-fetal del VIH. Montreal, Canadá. Septiembre de 1999 (abstract 096).
- (18) Lange J, Stellato R y cols. Review of neurological adverse events in relation to mitochondrial dysfunction in the prevention of mother to child transmission of VIH: Estudio PETRA. En: Segunda Conferencia sobre Estrategias Globales para la Prevención de la Transmisión Materno-Fetal del VIH. Montreal, Canadá. Septiembre de 1999 (abstract 250).
- (19) Morris AA, Carr A. HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria? *Lancet* 1999; 354: 1046-7.

6. OTROS FÁRMACOS A TENER EN CUENTA NO INCLUIDOS EN LISTA OSHA

TACROLIMUS, TACROLIMO O FK506

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

❑ **Nombre comercial:** PROGRAF® (1)

❑ **Categoría de la FDA:** C

❑ **Presentaciones y vías de administración (2):**

-cápsulas de 1 mg: cápsulas blancas de gelatina dura

-cápsulas de 5 mg: cápsulas rojo grisáceo de gelatina dura

-concentrado para infusión: líquido claro incoloro y estéril en ampollas de vidrio transparentes. Cada ml de concentrado contiene 5 mg de tacrolimus más aceite de ricino polioxietileno hidrogenado y alcohol saturado.

❑ **Mecanismo de acción (3):**

Inmunosupresor que actúa inhibiendo la formación de linfocitos citotóxicos los cuales son responsables del rechazo del injerto.

❑ **Indicaciones (4):**

Inmunosupresión primaria en receptores de aloinjerto hepático y renal .

Tratamiento del rechazo de aloinjertos hepáticos, renales o cardiacos en pacientes que previamente hayan recibido otros tratamientos inmunosupresores y que no responden o toleren los mismos.

❑ **Posible vía de absorción del fármaco biopeligroso:** no descritas.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis:**

MUTAGENICIDAD: Las pruebas de mutación génica *in vitro* y los efectos *in vivo* observados en las células de la médula ósea de ratones (prueba de micronúcleos) no han mostrado ningún indicio de que tacrolimus tenga potencial mutagénico.

CARCINOGENESIS: En estudios crónicos de toxicidad a un año (ratas y babuinos) y en estudios de carcinogénesis a largo plazo (ratón, 18 meses y rata 24 meses) no se observaron signos de aparición potencial de tumores. Sin embargo, al igual que con otros agentes inmunosupresores, en ocasiones excepcionales, puede esperarse la aparición de *neoplasias* tales como linfomas y cáncer de piel. No obstante, se han observado en pacientes en muy raras ocasiones. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión más que con el empleo de un inmunosupresor en particular.

TERATOGENICIDAD: Estudios de reproducción en ratas y conejos han demostrado efectos tóxicos fetales. En ratas y a dosis terapéuticas (0.1mg/kg/día) se ha observado una *reducción reversible del peso* de los fetos. La fertilidad, el desarrollo embrional y fetal y el alumbramiento se afectaron sólo cuando se administró a la dosis de 3,2 mg/Kg/día, que se corresponde, tras la corrección en base a la superficie corporal, con 1,5 veces la dosis recomendada en adultos.

En conejos, los efectos teratógenos aparecieron a dosis de 1.0mg/kg/día que son claramente tóxicas para las madres.

En 1999, el Global Fujisawa Group publicó un análisis de cien embarazos en mujeres trasplantadas tratadas con tacrolimus que fue favorable en un 70% de los casos (55% prematuros). La incidencia de malformaciones (en 4 neonatos) fue similar a las publicadas para otras terapias inmunosupresoras y no hubo datos suficientes para asociarlos con la administración de tacrolimus (5). Aun así, el fabricante recomienda tomar medidas de contracepción adecuadas durante el tratamiento y no administrar PROGRAF® a mujeres embarazadas. El fabricante sólo recomienda utilizar este producto en ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, debiéndose excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento. El tacrolimus se excreta por la leche materna por lo que las madres sometidas a tratamiento suspenderán la lactancia

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

❑ **Dosis vial, diluyente, concentración reconstitución, estabilidad, fotosensibilidad y necesidad de refrigeración.**

Las *cápsulas de PROGRAF®* se presentan en tiras de burbujas cubiertas con una envoltura protectora de aluminio. Las cápsulas deben permanecer en la tira de burbujas hasta el momento de utilizarse. Tras la apertura de la bolsa de aluminio, las cápsulas del blíster deberán utilizarse en un periodo máximo de tres meses.

El *concentrado de PROGRAF® para infusión* (ampolla de 5mg/ml) debe protegerse de la luz y conservarse a menos de 25°C. En estas condiciones es estable durante un año. No debe congelarse bajo ningún concepto. La ampolla, una vez abierta, se

debe utilizar inmediatamente. El concentrado debe administrarse diluyéndolo en solución de dextrosa al 5% o en suero fisiológico hasta alcanzar una concentración final comprendida entre 0,004 y 0,1 mg / ml. Esta dilución se debe usar en 24 horas.

PROGRAF® es incompatible con el material plástico de PVC. Se deben utilizar tubos, jeringas y equipos de administración que no contengan PVC (vidrio, polietileno...)

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Monografía de Prograf®. Fujisawa S.A. 1996.
- (2) Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (EDS). Madrid, 2000.
- (3) American Hospital Formulary Service. Drug information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept; 2000.
- (4) Greg L, Plosker nd Rachel H, Foster. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. Drugs 2000 Feb; 59(2): 323-389.
- (5) Kainz A, Harabacz I, Gadgil s, Hagiwara D, for the Global Fujisawa Group. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treted with Tacrolimus systemically. 9th Congres of the European Society for Organ Transplantation.

ZALCITABINA

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

- ❑ **Nombre comercial:** Hivid®
- ❑ **Categoría de la FDA:** C
- ❑ **Presentaciones y vías de administración:** comp. recubiertos 0.75 mg.
- ❑ **Mecanismo de acción:**

Se trata de un análogo sintético nucleosídico natural de desoxicitidina en el que el grupo 3'-hidroxilo se sustituye por hidrógeno. Intracelularmente, se transforma en su metabolito activo: el 5'-trifosfato de didesoxicitidina (ddCTP) por la acción secuencial de enzimas celulares. Este metabolito actúa como sustrato alternativo de la transcriptasa inversa del VIH, en lugar del 5'-trifosfato de desoxicitidina (dCTP). La inhibición de la replicación del VIH se logra porque la carencia del grupo 3'-OH en el análogo de nucleósido evita la formación del enlace 5'-3'-fosfodiéster esencial para la prolongación de la cadena de DNA.

- ❑ **Indicaciones:**

Tratamiento antirretroviral de pacientes infectados por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

- ❑ **Estudios de mutagenicidad/clastogenicidad:**

Se realizaron pruebas de Ames sobre 7 cepas diferentes, con y sin activación metabólica y no se detectaron indicios de mutagenicidad. De igual modo, se efectuaron cultivos con células de pulmón de hámster chino -con y sin activación metabólica- y con células de linfoma de ratón y tampoco se obtuvieron pruebas de actividad mutagénica. Se realizó un ensayo de la síntesis desordenada de DNA en hepatocitos de rata, sin que se registrara incremento alguno de la reparación del DNA. En estudios sobre la exposición a la zalcitabina de linfocitos humanos de sangre periférica, en presencia y ausencia de activación metabólica se observó con dosis iguales o superiores a 1,5 mcg/ml, un incremento dosis-dependiente de las aberraciones cromosómicas. Las dosis orales de 2500 y 4000 mg/kg fueron clastogénicas en las pruebas de los micronúcleos de ratón.

Estudios de teratogenicidad: La exposición de ratones a dosis 1000 veces la recomendada para seres humanos provocó malformaciones anatómicas variadas (1). Dosis moderadas pero elevadas producen en roedores alteraciones en su desarrollo tales como defectos esqueléticos y bajo peso fetal. En los timocitos fetales de rata se producen efectos citotóxicos con concentraciones de aproximadamente 100 veces la exposición terapéutica de humanos.

Estudios de toxicidad en el desarrollo de animales: En ratas tratadas durante el periodo avanzado de la gestación y durante la lactancia se observaron trastornos del aprendizaje y la memoria.

Estudios de carcinogenicidad: Dosis 1000 veces las empleadas en humanos durante 3 meses en ratones produjeron un aumento de la incidencia de linfoma tímico (2).

Estudios de la reproducción/fertilidad en animales: En ratas, con dosis 2142 veces superiores a la clínica no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la actividad reproductora. Las concentraciones plasmáticas equivalentes o superiores a 485 veces el DCMR (dosis clínica máxima recomendada) se asociaron a embriotoxicidad. Se ha advertido un efecto citotóxico relacionado con la dosis sobre la pre-implantación de embriones de ratón, pero sin inhibición del desarrollo postblastocito (3).

Excreción a través de la leche: Se desconoce si pasa a la leche materna.

Posibilidad de atravesar la placenta: En primates y en los estudios de perfusión placentaria se ha evidenciado (4) que atraviesa la placenta (relación fetal/materna 0.5-0,6). En los roedores se concentra en riñones fetales y en pequeña proporción (20%) alcanza el cerebro fetal (5).

❑ Advertencias especiales del fabricante:

El fabricante advierte de su potencial teratogénico a altas dosis en ratones y ratas, por lo que si se quiere tomar algún tipo de precaución, al poseer una presentación oral, su manipulación debería adecuarse a las normas que siguen las formas galénicas sólidas orales de citostáticos:

No utilizar reenvasadora, uso de guantes y mascarilla además de no partir ni triturar los comprimidos

BIBLIOGRAFÍA

1. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents*. [en línea] Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la Fundación Henry J. Kaiser Family. Enero 2000. <<http://www.hivatis.org>>. [Consulta: 4 septiembre 2001].
2. Prospecto Hivid®. Última revisión: Mayo 1998.
3. Toltzis P, Mourton P, Magnuson T. Comparative embryonic cytotoxicity of antiretroviral nucleosides. *J Infect Dis* 1994 May; 70: 1100-2.
4. Sandberg JA, Binienda Z, Lipe G, Rose LM, Parker WB, Ali SF, Slikker W, Jr. Placental transfer and fetal disposition of 2'-3'-dideoxycytidine and 2'-3'-dideoxyinosine in rhesus monkey. *Drug metab Disp* 1995; 23:881-4.
5. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral Therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (2): 478-488.

BCG

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO (1)

□ Nombre PA

Agentes atenuados vivos de *Mycobacterium bovis* cepa connaught.

Agentes atenuados vivos de *Mycobacterium bovis* cepa tice.

□ Nombre Comercial

IMMUCYST BCG INMUNOTERAPÉUTICA®

ONCOTICE®

□ Categoría de la FDA:

Categoría C de la FDA. Las mujeres deben ser advertidas de no quedarse embarazadas mientras dure la terapia.

-No se han realizado estudios de reproducción animal con BCG. Tampoco se conoce si puede afectar al feto cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar a la capacidad de reproducción. Únicamente se administrará a mujeres embarazadas cuando sea estrictamente necesario.

-Se desconoce si la BCG intravesical es excretado con la leche materna, por lo tanto deben tomarse precauciones cuando este fármaco es administrado en período de lactancia. Una mujer en período de lactancia con una infección sistémica por BCG, puede infectar a su hijo.

□ Presentaciones y vías de administración (2)

Vial liofilizado de 27mg de cepa connaught (IMMUCYST BCG®).

Vial liofilizado de 12,5 mg de BCG cepa tice (ONCOTICE®).

Se utilizan en instilación vesical.

□ Mecanismo de acción

La cepa atenuada de *M. bovis* promueve una reacción inflamatoria local con infiltración histocítica y leucocítica en la vejiga urinaria. Los efectos inflamatorios locales están asociados con una eliminación o reducción aparente de las lesiones cancerosas superficiales de la vejiga, cuyo mecanismo exacto se desconoce. Parece que la respuesta a la inmunoterapia intravesical se produce debido a que la suspensión concentrada del microorganismo está en contacto con la mucosa asiento

del tumor durante períodos de tiempo relativamente largos. Esto permite que las células tumorales que permanezcan tras la resección sean destruidas, disminuyendo la probabilidad de recidiva e incluso prevenir o retrasar la cistectomía o quimioterapia sistémica. La toxicidad es mínima debido al método local de administración.

❑ **Indicaciones**

-Carcinoma de vejiga: se utilizan instilaciones intravesicales en el tratamiento del carcinoma superficial de células transicionales y del carcinoma in situ de la vejiga. (IMMUCYST BCG® y ONCOTICE®).

-Coadyuvante terapéutico: tras resección transuretral (RTU) de un carcinoma superficial de vejiga fase TA (grado 1,2 ó 3) o T1 (grado 1,2 ó 3). (ONCOTICE®).

❑ **Posología**

1 dosis = 1 instilación = 1 ampolla de ONCOTICE® = 3 VIALES DE IMMUCYST BCG®.

- Carcinoma in situ de vejiga: 1 dosis semanal durante 6 semanas.
- Tratamiento coadyuvante tras RTU: se inicia el tratamiento 7-15 días después de la RTU.
 - En las 6 primeras semanas: 1 instilación semanal.
 - Una instilación semanal en la 8ª y 12ª semanas.
 - Una instilación mensual desde el 4º al 12º mes, ambos inclusive.

❑ **Posible vía de absorción del fármaco**

- **INHALACIÓN**: No se generan aerosoles durante la reconstitución de los agentes liofilizados. En los últimos 20 años no se conoce en todo el mundo ninguna infección pulmonar relacionada con la inhalación de BCG.
- **PINCHAZO CON AGUJA**: puede provocar la formación de granulomas en la piel.
 - Se aconseja lavar la zona de la herida con agua muy caliente y desinfectarla con un antiséptico estándar, cubriendo la herida con una gasa empapada en rifampicina o kanamicina. Repetir durante 2 semanas.
 - Si no desaparece la reacción granulomatosa se añadirán corticoides tópicos hasta la desaparición de la inflamación.
 - En caso de linfadenitis local o síntoma clínico de infección por BCG, deberá instaurarse una terapia con antituberculosos.
 - Realizar la prueba de la tuberculina en el momento del pinchazo y 6 semanas más tarde. Una conversión asintomática es equivalente a una vacunación de BCG y no requiere tratamiento alguno.
- **SALPICADURA EN EL OJO**: existe el peligro de formación de granulomas en la conjuntiva.
 - Lavar inmediatamente como mínimo durante 10 minutos con agua corriente a temperatura corporal.
 - Administrar colirio de rifampicina o kanamicina o gotas para atopías, varias veces al día.

- **A TRAVÉS DE PIEL O MUCOSAS:** no existe peligro directo de infección debido a la atenuación. Después de la disolución, los agentes tampoco pueden penetrar a través de la piel ni de la mucosa intacta.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis

Se encontraron ensayos clínicos donde se obtienen resultados de una mayor incidencia de lo esperado de linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemias y linfosarcoma tras la administración de BCG.(3,4)

❑ Necesidad de campana, guantes o mascarilla

Al ser un producto biológico debe ser tratado como material infeccioso. Esto supone que no debe ser manejado por personas con inmunodeficiencias. Debe ser reconstituido utilizando una técnica aséptica bajo flujo laminar, y en una zona aislada como es una cabina de seguridad biológica. Deben utilizarse guantes, bata protectora, mascarilla y gafas de protección.

❑ Advertencias especiales del fabricante

- Tras la reconstitución, la cabina de seguridad debe ser neutralizada con una solución del 70% de alcohol isopropílico, lejía concentrada (5% solución de hipoclorito) o 5% de fenol. Dejar actuar durante 5 minutos.
- Todo el material empleado en la preparación y en la instilación del producto deberá eliminarse en bolsas de plástico rotuladas como "Residuos infecciosos".
- La orina obtenida durante las 6 horas a contar desde la hora de instilación, debe ser mezclada con un volumen igual de lejía concentrada y dejar actuar durante 15 minutos antes de ser eliminada. Cualquier porción de BCG no utilizada debe tratarse de manera semejante.
- En caso de vertido neutralizar la BCG con solución de alcohol isopropílico 70%, lejía concentrada o fenol 5%.
- Se recomienda que el personal sanitario que generalmente manipula la BCG y que es PPD - negativo, mantenga un registro anual de la prueba cutánea de la tuberculina.

❑ Protocolos de manipulación en algún hospital

Protocolo de reconstitución y manipulación de BCG realizado por el Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica. Zona Centro-Canarias en octubre 1998. Según este, se recomienda dejar libre el área de trabajo durante un período mínimo de 30 minutos antes de volver a trabajar en la misma, utilizando en su limpieza algunos de los siguientes desinfectantes:

fenol 5%, hipoclorito sódico 1/200; 1/1000, alcohol 70°, glutaraldehído 2% o formaldehído 5%. El laboratorio de cada una de las dos presentaciones comercializadas en España, especifica acerca de las medidas de limpieza, de manera que para la especialidad OncoTice, recomienda la limpieza con una solución de alcohol isopropílico al 70% o lejía de uso doméstico no diluida, utilizando un paño desechable y para la especialidad Immucyst recomienda la limpieza con una solución de alcohol al 70% o con hipoclorito sódico, dejándose reposar durante 15 minutos antes de su eliminación.

En caso de derrame se procederá a recoger este con papel absorbente después de haberlo cubierto con fenol 10% durante 30 minutos y abandonar el área contaminada durante un período de 30 minutos. La técnica de reconstitución utilizada coincide con la técnica de presión negativa o de Wilson-Solimando utilizada en el manejo de viales o ampolla de citostáticos, encaminada a evitar la formación de aerosoles y a una correcta dispersión de los microorganismos en este caso.

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO (5)

□ Dosis vial:

Vial liofilizado de 27mg de cepa connaught (IMMUCYST BCG®).

Vial liofilizado de 12,5 mg de BCG cepa tice (ONCOTICE®).

□ Diluyente:

Vial diluyente de IMMUCYST BCG®:

Cloruro sódico 8,5 mg
Fosfato monosódico monohidrato 0,57 mg
Fosfato disódico 2,5 mg<<
Tween 80 0,5 mg
Agua para inyectable 1 ml.

Vial diluyente de ONCOTICE®:

Suero fisiológico.

□ Concentración reconstitución

Tras reconstituir el vial de IMMUCYST BCG® con 1ml de diluyente.....27 mg/ml.

3 viales de IMMUCYST BCG® reconstituidos se llevan hasta 50 ml con SF.....1,62 mg/ml.

Tras reconstituir el vial de ONCOTICE® con 1ml de SF12,5 mg/ml.

Se lleva a 50 ml con SF.....0,25 mg/ml.

□ Estabilidad y necesidad de refrigeración

La fecha de caducidad es de 24 meses a temperatura entre 2-8°C. En el momento de la aprobación del producto para su venta, el número de unidades formadoras de colonias por vial se sitúa entre 2,2 y 6,4 x 10⁸ y cuando se utiliza el producto antes de la fecha de caducidad marcada en el vial, el número de UFC por vial no será inferior a 0,6 x 10⁸.

Debe ser reconstituida y diluida inmediatamente antes de su instilación vesical.

❑ **Fotosensibilidad:**

No debe exponerse a la luz solar directa ni indirecta en ningún momento, ni el producto liofilizado ni reconstituido. La exposición a la luz artificial debe reducirse al mínimo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) AHFS 2000. American Society of Health-System Pharmacists (Eds) 41ª ed. Bethesda. 2000
- (2) Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Eds) Madrid, 2000
- (3) Kendrick MA, Comstock GW. BCG vaccination and the subsequent development of cancer in humans. J Natl Cancer Inst 1981 Mar; 66 (3) :431-7
- (4) Efficacy of BCG vaccination in prevention of cancer: an update. Snider DE, Comstock GW, Martinez I, Caras GJ. J Natl Cancer Inst 1978 Apr; 60 (4): 785-8
- (5) Prospecto de IMMUCYST BCG®. **Revisión de ¿?**
- (6) **Protocolo de Reconstitución y Manipulación de BCG. Vol 6. Grupo de trabajo en Farmacia Oncológica (Ed). Zona Centro-Canarias 1998.**

PENTAMIDINA

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

❑ **Nombre comercial:** Pentacarinat®

❑ **Categoría de la FDA:** C.

Los estudios han demostrado que el fármaco ejerce efectos teratogénicos en animales, pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas ni en animales. Australian Drug Evaluation Committee's (ADEC) lo clasifica de categoría B3, es decir, fármaco que ha sido administrado sólo a un número limitado de mujeres embarazadas, sin incremento de la frecuencia de malformaciones ni de otros efectos dañinos para el feto. En España está contraindicado en mujeres embarazadas y en lactantes.

❑ **Presentaciones y vías de administración:**

➤ 300 mg 5 viales 3 ml vía IM.

➤ Aerosol 300 mg vial + 2 amp:

❑ **Mecanismo de acción:**

Antiprotozoario. Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas, fosforilación oxidativa y dihidrofolato reductasa. Presenta actividad frente a *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma gambiense*, *Trypanosoma rhodesiense* y *Leishmania*.

❑ **Indicaciones:**

- a) Inyectable: Tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (4 mg/kg/día en perfusión lenta x 14 días), leishmaniasis visceral (3-4 mg/kg/2

días IM hasta un máximo de 10 inyecciones) y leishmaniasis cutánea (3-4 g/kg/3-7 días), fase temprana de la tripanosomiasis causada por *Trypanosoma gambiense* (4 mg/kg/24-48 h IV o IM x 7 - 10 días).

- b) Inhalatoria: Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis carinii*, en pacientes infectados por el VIH (en FDA está indicado para profilaxis de todo tipo de inmunodeficiencia) (300 mg/mes).

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad:**

En estudios in vitro, se une al DNA sin producir mutagenicidad, sólo un leve efecto sobre DNA mitocondrial (1). Negativo en el test de mutagenicidad microbiana y test de Ames (2,3).

Efecto embrio-fetal: Fueron estudiadas 711 ratas Sprage-Dawley que recibieron diferentes dosis del fármaco durante 18 días. Una anomalía estructural renal fue observada en todos los animales de experimentación. Pentamidina no tuvo efecto teratogénico al ser administrada en dosis similares a las usadas en adultos, pero apareció un efecto embriocida al administrarse a igual dosis durante la embriogénesis.

Teratogenia y embriotoxicidad: Los niveles sanguíneos en trabajadoras embarazadas que han tenido contacto con pentamidina aerosolizada fueron superiores a la dosis de referencia embriotóxica y muy cercanos a la dosis teratogénica (4). Por ello en distintos artículos se aconseja reducir la exposición ocupacional del preparador para evitar el contacto con pentamidina aerosolizada (5).

Lactancia: Excreción a través de la leche 2-5% (6).

- ❑ **Necesidad de campana, guantes o mascarilla:** El fabricante recomienda que se prepare en campana de flujo laminar vertical con guantes y mascarilla.
- ❑ **Protocolos de manipulación en algún hospital:** Existen artículos en los que se describen métodos de administración de aerosoles de pentamidina, con fines a reducir la exposición ocupacional frente a los posibles efectos mutagénicos y carcinogénicos. (7-9).

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

- ❑ **Dosis vial:** 300 mg/vial.
- ❑ **Diluyente:** IM (agua estéril p.i. o D5%), IV (D5%), inhalada (agua estéril p.i.). Incompatible con suero salino fisiológico.
- ❑ **Concentración reconstitución:** IM (100 mg/ml), IV (100, 75 o 60 mg/ml), inhalada (60 mg/ml).
- ❑ **Concentración dilución final:** IV (diluido en 50 ml D5%: 6 mg/ml; diluido en 250 ml: 1,2 mg/ml).
- ❑ **Estabilidad y fotosensibilidad:**
- ❑ Liofilizado conservar a 15-25 °C y protegido de la luz. Soluciones 60-100 mg/ml: 48 h a T^a ambiente y no es necesario protegerlas de la luz. No contiene

conservador. Soluciones de 1-2,5 mg/ml 24 h a Tª ambiente y no refrigerar por la posibilidad de cristalización. Solución reconstituida para inhalación 48 h a Tª ambiente y protegida de la luz.

En mezclas intravenosas es compatible con zidovudina (6 g/L de pentamidina con 4g/L de zidovudina) durante 4 h. Incompatible con fluconazol, foscarnet y linezolid.

❑ **Necesidad de refrigeración:**

Pentamidina en polvo debe conservarse entre 15 - 25°C. Las soluciones no deben refrigerarse por la posibilidad de cristalización.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Turner PR, Denny WA. The mutagenic properties of DNA minor-groove binding ligands. *Mutat Res* 1996 Aug 17; 355 (1-2): 141 -169.
- (2) Connor TH, Trizna Z. Pentamidine isethionate is negative in tests for microbial mutagenicity and chromosomal breakage in vitro. *Toxicol Lett* 1992 Oct;63 (1): 69-74.
- (3) Stauffert I, Paulini H, Steinmann U, Sippel H, Estler CJ. Investigations on mutagenicity and genotoxicity of pentamidine and some related trypanocidal diamidines. *Mutat res* 1990 Oct;245 (2): 93-8.
- (4) Ito S, Koren G. Estimation of fetal risk from aerosolized pentamidine in pregnant healthcare workers. *Chest* 1994 Nov; 106 (5): 1460-2.
- (5) McDiarmid MA, Schaefer J, Richard CL, Chaisson RE, Tepper BS. Efficacy of engineering controls in reducing occupational exposure to aerosolized pentamidine. *Chest* 1992 Dec; 102 (6): 1764 -6: 1764-6.
- (6) Conte et al. 1991.
- (7) Alzamora M., Mateu J. Fármacos peligrosos: no sólo los citostáticos. *Farm Clin* 1996; 13(2):137-141.
- (8) Pentacarinat inyectable. Prospecto. Dagenham: Rhône-Poulenc.
- (9) McDiarmid MA, Fujikawa J, Schaefer J, Weinmann G, Chaisson RE, Hudson C. Health Effects and Exposure Assessment of Aerosolized Pentamidine Handlers. *Chest* 1993; 104; 382 - 385.

EFAVIRENZ

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO

❑ **Nombre comercial:** Sustiva®

❑ **Categoría de la FDA:** C

❑ **Presentaciones y vías de administración:** Cápsulas de 50, 100 y 200 mg.

❑ **Mecanismo de acción:**

Antirretroviral análogo no nucleósido, que inhibe la replicación del virus VIH tipo I por inhibición de la enzima transcriptasa inversa. Se une directamente al centro catalítico del enzima.

❑ **Indicaciones:** Infección por VIH.

❑ **Posología:** Vía oral.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD

❑ **Mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogénesis:**

Efavirenz no resultó mutagénico ni genotóxico en varios estudios *in vivo e in vitro* tales como ensayos de mutación en bacterias (*Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*), ensayos de mutación en células ováricas de hámster, ensayos de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y ensayos de micronúcleos en ratones (1).

Atraviesa la placenta de ratas, conejas y primates, produciendo concentraciones en la sangre de cordón umbilical similares a las concentraciones plasmáticas maternas. Se elimina por la leche humana. No se han realizado estudios en embarazadas pero, debido a que se han observado efectos teratogénicos en primates tras exposición farmacológica equivalente a la terapéutica en humanos, las mujeres tratadas con el fármaco deben evitar quedarse fecundadas.

Estas malformaciones fetales aparecieron en 3 de 20 crías de monas que habían recibido 30 mg/Kg dos veces al día en los días 20 - 150 de la gestación (concentraciones plasmáticas comparables a la exposición terapéutica en humanos) y consistieron en anencefalia y anoftalmia unilateral en un animal; microftalmia en el segundo y paladar hendido en el tercero (2).

En ratas, se ha observado un aumento de las resorpciones fetales a dosis comparables o inferiores a las empleadas para conseguir la exposición terapéutica en seres humanos. No origina efectos sobre la reproducción o la fertilidad en roedores. Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados en ratas y ratones todavía no han concluido.

En conejos, a dosis equivalentes a las recomendadas para humanos, no se han evidenciado daños en el feto.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) AHFS. Drug Information 2000. American Society of Health-System Pharmacists (Eds) 41ª ed. Bethesda, 2000
- (2) *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents*. [en línea] Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la Fundación Henry J. Kaiser Family. Enero 2000. <<http://www.hivatis.org>>. [Consulta: 4 septiembre 2001].

CIDOFOVIR

DATOS REFERENTES AL PRINCIPIO ACTIVO (1)

- ❑ **Nombre comercial:** VISTIDE®
- ❑ **Categoría de la FDA:** C

- ❑ **Presentaciones y vías de administración:** Vial/Infusión IV continua.
- ❑ **Mecanismo de acción:** Antiviral, análogo estructural de la histidina, activo frente al citomegalovirus humano (CMV). Penetra en las células donde es fosforilado a difosfonato de cidofovir, el cual suprime la replicación del CMV mediante la inhibición de la síntesis de ADN viral, a través de la inhibición selectiva de las ADN polimerasas de VHS-1, VHS-2 y CMV.
- ❑ **Indicaciones (2):** Retinitis por CMV: en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y sin alteración renal.
- ❑ **Posible vía de absorción del fármaco:** Inhalación, ingestión, contacto con la piel y contacto con los ojos.

DATOS REFERENTES A SEGURIDAD (3)

Mutagénesis y toxicología en la reproducción

1. Embriotoxicidad:

Estudios in vivo realizados en conejos y ratas. Se observó un aumento significativo en la incidencia fetal de anomalías externas, de los tejidos blandos y esqueléticos en conejos a la dosis subterapéutica de 1 mg/Kg/día, que también fue tóxica para la madre.

No se han realizados estudios en mujeres embarazadas. Uso contraindicado. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante y un mes después del tratamiento.

En animales cidofovir produce reducción del peso de los testículos e hipospermia. Aunque se carece de estudios en humanos, es posible que cause infertilidad. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante y 3 meses después del tratamiento con cidofovir.

Compuestos relacionados con el medicamento atraviesan la barrera placentaria en ratas durante el período de gestación.

2. Clastogénico: a dosis de 100 mcg/ml.

Negativo el test de Ames. In vivo, se observó un aumento de la formación de eritrocitos policromáticos micronucleados, en ratones. In vitro, indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica humana

3. Carcinogénesis

Estudios de toxicidad crónica en ratas mostraron un aumento significativo de adenocarcinomas mamarios en concentraciones plasmáticas subterapéuticas. No se observaron tumores en monos cynomolgus que recibieron dosis iv de hasta 2.5 mg/Kg/semana.

- ❑ **Necesidad de campana, guantes o mascarilla:** el personal llevará guantes quirúrgicos, gafas de seguridad y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto.
- ❑ **Advertencias especiales del fabricante:** Se aconseja el uso de cabina de seguridad biológica de flujo laminar. En contacto con la piel, ojos se procederá a lavar la zona con abundante agua (en caso de la piel además con jabón). En caso de vertido, lavar el área con agua y detergente. El exceso de producto y

todo el material empleado durante la preparación y administración deberán ser puestos dentro de recipientes a prueba de escapes y de perforaciones para su eliminación.

DATOS REFERENTES A ESTABILIDAD DEL PREPARADO

- ❑ **Dosis vial:** 375 mg/5ml (75 mg/ml).
- ❑ **Excipientes:** Hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyección.
- ❑ **Concentración dilución final:** la dosis apropiada se diluye en 100 ml de solución salina al 0.9% (Infusión iv durante 1 hora).
- ❑ **Estabilidad.** Vial: estable durante 36 meses almacenado entre 15°C y 30° C.
Mezcla para infusión: en nevera (2°C a 8°C) hasta 24 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vistide®. Ficha técnica. Pharmacia. 1999.
2. Vistide®. Catálogo de Especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000.
3. Vistide® (Cidofovir iv) Ficha de seguridad. 1996. (MSDS).