

## MANIPULACIÓN DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS Y BIOPELIGROSOS EN HOSPITALES DE LA ZONA CENTRO-CANARIAS

Sevilla Azzati, E.\*, *Dra. en Farmacia. Farmacéutico Adjunto*; Escobar Rodríguez, I.\*, *Ldo. en Farmacia. Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.*  
Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica (Zona Centro y Canarias)\*\*

\*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario «Doce de Octubre». Madrid \*\*Ver Anexo I

### Palabras clave:

Citotóxico. Biopeligroso. Manipulación. BCG.

### Resumen:

El objetivo de este trabajo es conocer, de forma global, la situación actual en la que se encuentra la manipulación de medicamentos citotóxicos y biopeligrosos (no antineoplásicos) en una muestra de 33 hospitales de la Zona Centro y Canarias que constituyen un Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica. Para ello, se diseñó una encuesta escrita con una serie de preguntas relativas a dicho tema y también se abordaba, de forma concreta, la reconstitución/manipulación de BCG (único fármaco biopeligroso registrado en España y manejado en la actualidad). Los resultados muestran que la mayoría de los hospitales encuestados han asumido la reconstitución y manipulación de fármacos citotóxicos y/o biopeligrosos (fundamentalmente ganciclovir, BCG y pentamidina), siendo necesario unificar criterios relacionados con las mejores condiciones de seguridad para el manejo de BCG. En este sentido, el grupo de trabajo tras conocer los resultados, realizó una búsqueda bibliográfica que permitiera conocer los antisépticos recomendados para descontaminar áreas de trabajo con micobacterias, actuación en caso de derrames, tiempos de descontaminación y estabilidad de la solución de BCG para instilación vesical, todo ello con objeto de elaborar un protocolo de trabajo escrito y consensado que facilite el manejo de este medicamento en las mejores condiciones de seguridad y eficacia.

### Key words:

Cytotoxic, Biohazard, handling, BCG.

### Summary

The purpose of this study was to obtain information on the current handling of cytotoxic and biohazardous (non-antineoplastic) drugs in a sample of 33 hospitals in the Central and Canary Islands zone that constitute the Working Group on Oncological Pharmacy. We designed a written questionnaire that contained items on this topic, and on the reconstitution and handling of BCG, the only biohazardous drug registered in Spain that is currently in use. The results showed that cytotoxic and biohazardous drugs (mainly ganciclovir, BCG and pentamidine) are reconstituted and handled at most hospitals that responded to the questionnaire, and that uniform criteria for the safe handling of BCG are needed. Published studies located in a literature search by members of the working group identified the most suitable antiseptics for work areas contaminated by mycobacteria, measures to be taken in the case of spills, decontamination times, and stability of BCG solutions for bladder instillation. This information will be used to develop agreed-upon written procedures to facilitate the handling of this drug under optimal conditions of safety and efficacy.

Farm Hosp 1998; 22: 300-305

Correspondencia: Esperanza Sevilla Azzati.  
Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario «Doce de Octubre»  
Carretera de Andalucía Km 5,400

Parte de este trabajo ha sido presentado como comunicación en el XLIII Congreso de la SEFH. Granada, 1998.

Fecha de recepción: 24/07/98

## INTRODUCCIÓN

El concepto actual de fármaco citotóxico es un término más amplio que el de fármaco citostático. Los fármacos citotóxicos son aquellos fármacos que poseen capacidad carcinogénica, mutagénica y/o teratogénica, lo cual implica que su manipulación debe llevarse a cabo siguiendo unas normas estrictas para evitar la contaminación del personal manipulador. Otros fármacos que deben manejarse con precaución debido a su riesgo po-

tencial son los fármacos biopeligrosos (productos biológicos con fines terapéuticos, constituidos por agentes infecciosos que constituyen un peligro real o potencial para el ser humano y medio ambiente) (Figura 1).

En Estados Unidos, la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) ha publicado unas normas para el manejo de estos fármacos (1) que vienen a sustituir a las recomendaciones publicadas por la American Society of Hospital Pharmacist (ASHP) (2) siendo recomendable la preparación centralizada de estos fármacos en las unidades dotadas de la infraestructura necesaria y que generalmente son dependientes de los servicios de farmacia hospitalaria. Los fármacos considerados citotóxicos deberán ser manipulados con las precauciones habituales que se emplean para la reconstitución de citostáticos en las unidades centralizadas de los servicios de farmacia. En cuanto a los fármacos biopeligrosos, el único fármaco, registrado en España, que puede calificarse como tal y que se está manejando en hospitales españoles es BCG (Imunocyst BCG Immunoterap<sup>®</sup>. Laboratorio Inibsa S.A., OncoTice<sup>®</sup>. Laboratorio Organon Teknika). Su indicación de empleo clínico es el tratamiento, mediante instilación intravesical, del carcinoma superficial de células transicionales y del carcinoma «in situ» de vejiga. El medicamento contiene una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Es un producto liofilizado obtenido a partir de una suspensión de bacterias viables de la cepa Connaught o Tice (según la presentación comercial) del Bacillus Calmette-Guérin (BCG) y debe ser considerado, a la hora de su manipulación, como potencialmente infeccioso (3, 4), lo cual plantea una serie de interrogantes en cuanto a las precauciones necesarias para su correcta manipulación.

El objetivo de este trabajo es, por tanto, conocer, de forma global, la situación actual en la que se encuentra la manipulación de medicamentos citotóxicos y biopeligrosos (no antineoplásicos) en una muestra de hospitales de la Zona Centro y Canarias que constituyen un Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica (Anexo 1).

## MÉTODO

Se diseñó una encuesta (Anexo 2) que se remitió por escrito a los servicios de farmacia del total de los 33 hospitales del mencionado grupo de trabajo. La encuesta constaba de una serie de preguntas relativas a la existencia o no de una Unidad de Reconstitución de Citostáticos, manipulación de otros fármacos citotóxicos y biopeligrosos, características del área estéril y programación del trabajo por el servicio de farmacia. Una parte de la encuesta abordaba de forma concreta la reconstitución/manipulación de BCG.

## RESULTADOS

La encuesta fue respondida por un total de 31 (94%) del total de hospitales encuestados. Disponen de Unidad de Reconstitución de Citostáticos en el servicio de farmacia 26 hospitales (84%) de los que 25 (96%) manipulan/reconstituyen, además de antineoplásicos, otros fármacos citotóxicos y/o biopeligrosos: ganciclovir intravenoso (22 hospitales), pentamidina (16 hospitales), BCG (14 hospitales), foscarnet y cidofovir (dos hospitales) y ATRA liposomal (un hospital) (Figura 2). La reconstitución de este tipo de fármacos se lleva a cabo en cabina de flujo laminar vertical (42%) o cabina de

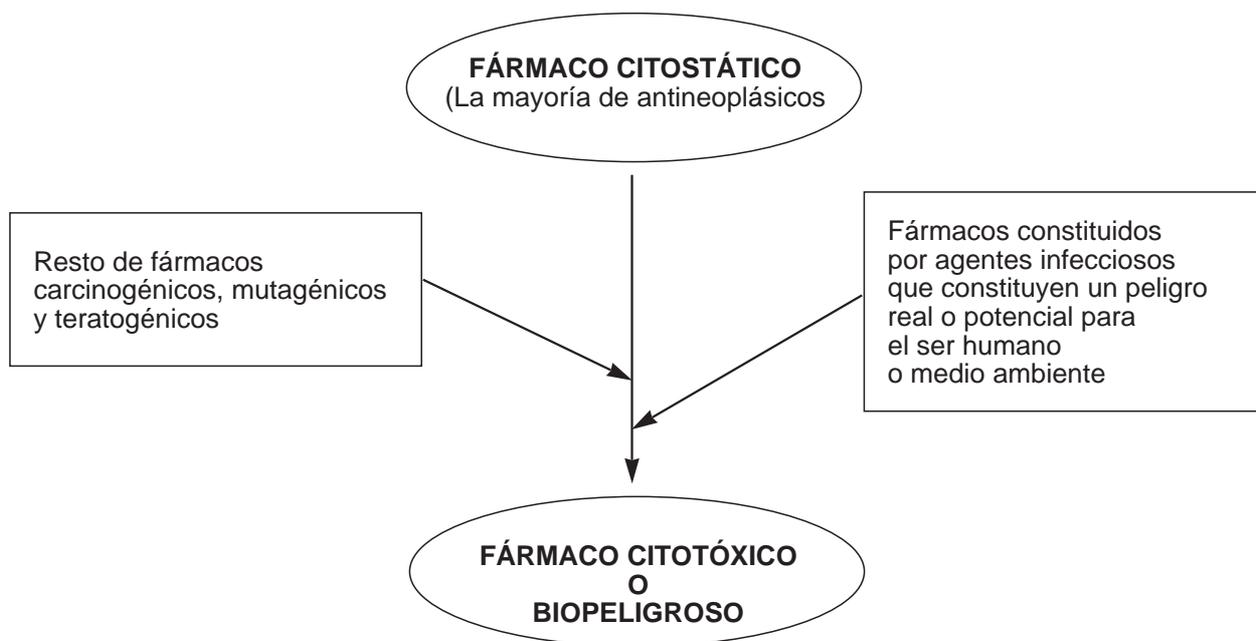


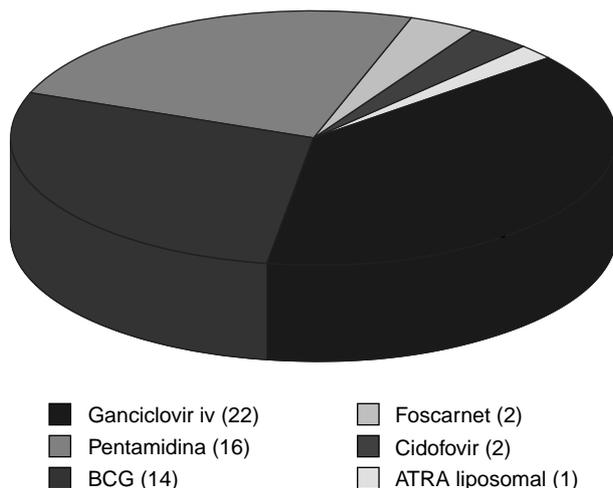
Figura 1.— Evolución del concepto de fármaco citostático.

seguridad biológica-clase II (58%). En este punto es necesario recordar que según la normativa legal vigente en la Comunidad Autónoma de Madrid desde 1992 (5), la manipulación de fármacos citotóxicos debe realizarse en cabinas de seguridad biológica por lo que en los hospitales de dicha comunidad se han sustituido las clásicas cabinas de flujo laminar vertical por éstas.

La reconstitución y manipulación de BCG es realizada en el servicio de farmacia en 14 hospitales, fundamentalmente de forma programada en el horario habitual del servicio de farmacia, siendo el personal de enfermería del mismo, el encargado de la manipulación y reconstitución. Las precauciones adoptadas incluyen el empleo de desinfectantes para limpiar la superficie de la cabina, si bien no existe uniformidad ni en cuanto al desinfectante utilizado ni en la concentración del mismo, utilizándose alcohol 70°, clorhexidina, fenol y mezclas clorhexidina + alcohol, en diferentes proporciones. Las precauciones de manejo incluyen el permitir un tiempo de descontaminación de la superficie de trabajo después de la manipulación, pero tampoco existe consenso en cuanto a la duración de este periodo (desde cinco minutos hasta 24 horas). Los residuos generados son tratados como el resto de residuos de la unidad de reconstitución de citostáticos. Sólo dos hospitales disponen de un protocolo escrito propio de manipulación/reconstitución de BCG.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los servicios de farmacia de los hospitales encuestados van asumiendo la reconstitución y manipulación de fármacos citotóxicos y/o biopeligrosos (fundamentalmente ganciclovir, BCG y pentamidina)



**Figura 2.**— N.º de fármacos citotóxicos y biopeligrosos manipulados por los servicios de farmacia encuestados (n = 33).

Nota: La mayoría de los servicios de farmacia encuestados manipulan más de un fármaco citotóxico o biopeligroso.

puesto que deben ser manipulados con las mismas precauciones que los fármacos citostáticos. Esta labor se está realizando a pesar de las dificultades que implica, por lo general, el asumir una mayor carga de trabajo para los servicios de farmacia. Los datos de la encuesta muestran que es necesario unificar los criterios relativos a las mejores condiciones de seguridad para el manejo de BCG, único fármaco biopeligroso empleado en la actualidad, (desinfectantes, tiempos de contaminación del área de trabajo, etc.) y disponer de un protocolo de trabajo escrito y consensuado que facilite el conocimiento y aplicación de dichas recomendaciones. En este sentido, cuando el grupo de trabajo analizó los resultados de la encuesta, se realizó una revisión de las recomendaciones relacionadas con las condiciones seguras de trabajo en laboratorios que manejen material contaminado con micobacterias. Los resultados de la revisión, junto con las especificaciones recogidas en la ficha técnica de la especialidad OncoTice® (Laboratorio Organon Teknica) señalan que los desinfectantes recomendados para limpiar el área de trabajo son fenol 5%, hipoclorito sódico 1/200-1/1000, alcohol 70°, glutaraldehído 2% y formaldehído 5% (6-10). En caso de derrame o accidente, se recomienda recoger el mismo con papel absorbente después de haberlo cubierto con fenol 10% durante 30 minutos, abandonando el área contaminada durante ese periodo de tiempo (8). En cuanto a la estabilidad de BCG tras la reconstitución y posterior dilución, no existe ninguna información al respecto en la ficha técnica de la especialidad Imucyst BCG Inmunoterapéutica® (Laboratorios Inibsa S.A.). La monografía de la especialidad OncoTice® (Laboratorio Organon Teknica) recomienda su empleo en las ocho horas siguientes a su reconstitución. Ratliff TL y cols. (11) han estudiado la influencia del tiempo que transcurra tras la reconstitución de BCG y la eficacia de la actividad antitumoral del preparado en un modelo de experimentación animal, llegando a la conclusión de que para obtener resultados óptimos, BCG debe ser reconstituida y diluida inmediatamente antes de su instilación vesical.

Desde el punto de vista legal, el Real Decreto 664/1997 (12) que clasifica a los agentes biológicos, según el riesgo de infección, en cuatro grupos no incluye en sus listados a la cepa BCG, considerando que, al ser una cepa atenuada, no es necesariamente aplicable las medidas exigidas por la clasificación de su cepa madre (*Mycobacterium bovis* es clasificado como grupo 3: aquel que puede causar una enfermedad grave en el hombre y presenta un serio peligro para los trabajadores, con riesgo de que se propague a la colectividad y existiendo generalmente una profilaxis o tratamiento eficaz). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la clasificación que hace este Real Decreto y las consideraciones comentadas, hacen referencia a trabajadores sanos y no se tienen en cuenta los efectos particulares que puedan tener en trabajadores (o pacientes) cuya sensibilidad se vea afectada por patología previa, medicación, trastornos inmunitarios, embarazo o lactancia. En este sentido, parece por tanto adecuado, tal y como recomiendan los laboratorios fabricantes, considerar el medicamento como potencialmente infeccioso respecto a su manipulación.

El desarrollo actual de ensayos clínicos de terapia génica, puede hacer que se incorporen a la práctica clínica

habitual un nuevo tipo de productos biopeligrosos basados en métodos de transferencia génica virales, en los que se manipulan y emplean vectores víricos como medio de transferir genes a la célula huésped del paciente. Los Institutos Nacionales de la Salud en Estados Unidos recomiendan que este tipo de agentes se manipulen con un nivel de seguridad biológica 2 (correspondiente a agentes con potencial patogénico en caso de inyección, inhalación, ingestión o exposición a mucosas) (13). De forma reciente, ha sido publicado un Real Decreto en España (14) en el que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente a fin de prever los riesgos para la salud humana y medio ambiente, en el que además de otras, se consideran técnicas que dan lugar a una modificación genética los «... trabajos de formación de nuevas combinaciones de materiales genéticos mediante la inserción de moléculas de ácido nucleico, producido de cualquier forma exterior a la célula, en el interior de cualquier virus...». Será necesario, por tanto, establecer cual es la forma más adecuada de manipular estos productos biológicos en función del tipo de vector viral empleado, tanto en el momento actual (ensayos clínicos) como a medio plazo, si este tipo de terapia pasa a ser una realidad clínica más o menos habitual.

#### AGRADECIMIENTO

A los laboratorios AMGEN que con su ayuda han permitido la realización de este trabajo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:166-85.
- American Society of Hospital Pharmacist. ASPH technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:1033-49.
- Inmunocyst BCG Inmunoterap<sup>®</sup>. Ficha Técnica. Laboratorio Inibsa S.A. Noviembre 1993.
- Onco Tice<sup>®</sup>. Ficha Técnica. Laboratorio Organon Teknika. Julio 1996.
- Orden de 22 de abril de 1992 sobre normas de funcionamiento y requisitos de los centros, servicios y establecimientos que manejan medicamentos citotóxicos. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid (BOCM) n.º 105, 4 de mayo de 1992.
- Anexo II. Normas de seguridad en laboratorios de micobacteriología. En: Casal Román M. Bacteriología de la tuberculosis y micobacteriosis. Madrid: Editorial AC; 1983.
- The organization of tuberculosis laboratory services. En: Collins CH, Grange JM, Yates MD. Organization and practice in tuberculosis bacteriology. Cambridge: Butterworths & Co.; 1985.
- Cañedo T. Cultivo e identificación de M tuberculosis. Medidas de seguridad. En: Asociación Española de Farmacéuticos Analistas. Tuberculosis. Laboratorio y Clínica. Madrid: Ediciones Garsi; 1986.
- Laboratory Safety. En: European Society for Mycobacteriology by an *ad hoc* committee. Diagnostic and Public Health Mycobacteriology (2<sup>nd</sup> edition). The Eastern Press. London, 1991.
- Cernoch PL, Enns RK, Saubolle MA, Wallace RJ. Laboratory Diagnosis of the Mycobacterioses. American Society for Microbiology, Washington, 1994.
- Ratliff TL, Ritchey JK, Brandhorst J, Hanna MG. Time-dependent aggregation of reconstituted BCG vaccine. *J Urol* 1994; 152:2147-50.
- 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. BOE n.º 124, de 24 de mayo de 1997.
- De Cederfelt HJ, Grimes GJ, Green L, De Cederfelt RO, Daniels CE. Handling of gene-transfer products by the National Institutes of Health Clinical Center Pharmacy Department. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54:1604-10.
- Real Decreto 951/1997, de 20 de junio, por el que se aprueba el Reglamento General para el Desarrollo y Ejecución de la Ley 15/1994, de 3 de junio, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, a fin de prevenir los riesgos para la salud humana y el medio ambiente. BOE n.º 150, de 23 de junio de 1997.

**Anexo 1**

**GRUPO DE TRABAJO EN FARMACIA ONCOLÓGICA ZONA CENTRO-CANARIAS**  
**Participantes en el estudio**

**Ana García** (Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria)  
**Alicia Herrero** (Hospital La Paz. Madrid)  
**Manuela Cáceres** (Hospital Infantil «Niños Jesús». Madrid)  
**Eva Delgado** (Clínica Moncloa. Madrid)  
**M.<sup>a</sup> Carmen Heras** (Clínica Coreysa. Ciudad Real)  
**Amalia Torralba, Marta Mansó** (Clínica Puerta de Hierro. Madrid)  
**Lourdes Recio** (Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid)  
**Ismael Escobar, Esperanza Sevilla** (Hospital Universitario «Doce de Octubre». Madrid)  
**M.<sup>a</sup> Dolores Velázquez** (Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria)  
**M.<sup>a</sup> Aranzazú Velaz** (Complejo Hospitalario Materno-Insular. Las Palmas de Gran Canaria)  
**Mercedes Méndez** (Hospital Rúber Internacional. Madrid)  
**Otilia Santos** (Hospital Nuestra Señora de Alarcos. Ciudad Real)  
**M.<sup>a</sup> Dolores Barreda, Concepción Rodrigo** (Hospital Virgen de la Luz. Cuenca)  
**Isabel Gracia** (Hospital de La Princesa. Madrid)  
**Alberto Morell** (Hospital Universitario de Getafe. Madrid)  
**Javier Merino** (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife)  
**Sagrario Perea** (Hospital Virgen de la Salud. Toledo)  
**M.<sup>a</sup> Luisa Carrillo** (Instituto de Salud Carlos III)  
**María Segura** (Hospital General de Móstoles. Madrid)  
**Fernando García, M.<sup>a</sup> Angeles García** (Hospital General de Guadalajara. Guadalajara)  
**Fernando Piedra** (Fundación Jiménez Díaz. Madrid)  
**Carmen Eiris** (Hospital Virgen de la Concha. Zamora)  
**Paloma De Juana** (Hospital Severo Ochoa de Leganés. Madrid)  
**Juan Carlos Valenzuela** (Hospital General La Mancha-Centro. Ciudad Real)  
**Marta Arteta** (Hospital Santa Bárbara de Puertollano. Ciudad Real)  
**Soledad González** (Hospital Fundación Alcorcón. Madrid)  
**Bernardo Blanco** (Hospital Universitario. Salamanca)  
**M.<sup>a</sup> Norberta Sánchez** (Hospital Gregorio Marañón. Madrid)  
**Rosario Luque** (Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares. Madrid)  
**M.<sup>a</sup> Antonia Berrocal** (Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina. Toledo)  
**Milagros Anaya, Luís Pedraza** (Hospital Ramón y Cajal. Madrid)  
**M.<sup>a</sup> Carmen López** (Hospital General de Segovia)  
**Julia Nazco** (Hospital General y Clínico de Santa Cruz de Tenerife)

**Anexo 2. Encuesta sobre manejo de fármacos citotóxicos****Hospital** \_\_\_\_\_

1. El servicio de farmacia dispone de unidad de reconstitución de citostáticos:

 SI  NO

2. Además de medicamentos citostáticos. ¿El servicio de farmacia reconstituye algún otro fármaco citotóxico?

 SI  NO

3. Si la respuesta anterior ha sido afirmativa, especifica cuales:

 Ganciclovir i.v.  BCG  
 Pentamidina  Otros \_\_\_\_\_4. La reconstitución de los medicamentos citotóxicos señalados en la 3.<sup>a</sup> pregunta se lleva a cabo en: Cabina de flujo laminar horizontal  
 Cabina de flujo laminar vertical  
 Cabina de seguridad biológica (especificar tipo)  
 Clase I  Clase II

5. Si el servicio de farmacia realiza la reconstitución de BCG, especifica el tipo de programación de trabajo en la que se realiza.

 A demanda, cuando llega la petición del servicio clínico  
 De forma programada en el horario habitual del servicio  
 De forma programada fuera del horario habitual del servicio (horario de tarde, por ejemplo)

6. Especifica la condiciones de trabajo en las que se realiza la reconstitución de BCG. Si dispones de protocolo escrito de reconstitución de BCG, por favor, envíanos una copia con la encuesta.

- Personal que realiza la reconstitución  
 ATS  Técnico  Farmacéutico
- ¿Se toma alguna precaución especial para descontaminar la cabina de flujo laminar?  
 SI  NO  
 Desinfectante (¿Cuál? \_\_\_\_\_)  
 Luz ultravioleta  
 Otras
- Existe período de descontaminación posterior?  
 NO  SI (Tiempo \_\_\_\_\_)
- Existe tratamiento especial de residuos?  
 NO  SI (Especificar)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_