ARTÍCULO

Estabilidad microbiológica de medicamentos elaborados en cabina de flujo laminar vertical mediante un sistema cerrado de transferencia de fármaco

Javier Sánchez-Rubio Fernández*[1], María del Carmen Lozano Iglesias[2], Irene Iglesias Peinado[3]

[1]Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid. [2]Universidad Alfonso X el Sabio, Villanueva de la Cañada, Madrid. [3]Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid
*e-mail: javier.sanchez@salud.madrid.org

Premio CINFA del Concurso Científico 2012 de la Real Academia Nacional de Farmacia. An. Real Acad. Farm. Vol 79, Nº 3 (2013), pag. 465-480.

RESUMEN

El objetivo es evaluar la estabilidad microbiológica de mezclas elaboradas en cabina de seguridad biológica utilizando un sistema cerrado de transferencia, evaluar las fuentes de contaminación y determinar la capacidad del sistema para mantener la esterilidad de los viales. Para ello se simuló el proceso de elaboración de quimioterapia utilizando viales de medio de cultivo y el sistema cerrado PhaSeal®. Las 740 muestras que simularon contener fármaco resultaron negativas, demostrando la resistencia microbiológica del sistema independientemente del operador. Los viales se mantuvieron estériles a pesar de las múltiples manipulaciones. Se identificaron las manos del operador como fuente potencial de contaminación.

Palabras clave: Contaminación de fármacos; Estabilidad microbiológica; Cabinas flujo laminar.

ABSTRACT

Microbiological stability of drugs elaborated in a biological safety cabinet using a closed-system drug transfer device

The objective is to evaluate the microbiological stability of parenteral drugs compounded in biological safety cabinet using a closed-system drug transfer device, to evaluate the sources of contamination and to establish the system's ability to maintain sterility of the vial. We simulated the cytostatic compounding

procedure by using culture medium vials and Phaseal® closed system. The 740 samples were negative demonstrating the "microbiological resistance" of Phaseal® regardless of the operator. Vials maintained sterility despite multiple punctures. We identified the operator's hands as a potential source of contamination.

Keywords: Drug sterility; Safety cabinet; Transfer devine.

1. INTRODUCCIÓN

La elevada incidencia del cáncer en España (1) ha hecho que la elaboración de medicamentos antineoplásicos constituya uno de los campos de mayor relevancia en la práctica actual de la Farmacia Hospitalaria en nuestro país.

El preparado debe presentar una correcta composición, pureza y estabilidad, con un acondicionamiento idóneo y una identificación precisa y apropiada para el paciente según los requisitos establecidos en el Real Decreto 175/2001, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (2).

Todas estas preparaciones deben llevar asignada una fecha de caducidad adecuada que se determina a partir de la información disponible sobre la estabilidad fisicoquímica del fármaco y las consideraciones microbiológicas oportunas. Las fuentes de información incluyen las guías de referencia, recomendaciones de los laboratorios fabricantes y las diferentes investigaciones publicadas cuando están disponibles (3).

En cuanto a la estabilidad microbiológica, en general, los laboratorios fabricantes no establecen plazos, sino que abogan por un uso inmediato del producto, pues la mayoría de formulaciones no contienen agentes bacteriostáticos en su composición y se hace prevalecer el principio de salvaguarda de la esterilidad frente a la estabilidad fisicoquímica. El uso ulterior de los fármacos en solución es, por tanto, una responsabilidad del usuario y queda supeditada a la utilización de una técnica aséptica adecuada y validada.

La manipulación de los citostáticos supone por tanto un reto a nivel técnico, pues es necesario observar una correcta técnica aséptica que impida la contaminación de la preparación y, por otro lado, la exposición del personal debe ser minimizada ya que muchos de estos medicamentos pueden originar efectos adversos (4).

Los profesionales sanitarios relacionados con la elaboración y administración de fármacos citostáticos sufren riesgo de exposición a cantidades variables de estos medicamentos a través de distintas vías (tópica, inhalatoria, percutánea accidental, transmucosa, etc.). Diversos estudios han demostrado la contaminación de las superficies de trabajo y diversos objetos (guantes, parte

externa de los viales, etc.) con fármacos antineoplásicos a pesar de la utilización de cabinas de seguridad biológica y el análisis de la orina de estos trabajadores ha resultado positivo en algunos estudios, reflejando un cierto grado de absorción sistémica de estos medicamentos (5-7). Esta exposición puede derivar en efectos perjudiciales por genotoxicidad (8-12), toxicidad sobre la reproducción (13,14) y potencial carcinogénico (15), así como por el desarrollo de síntomas agudos como nauseas, vómitos, diarrea, tos, irritación, sabor metálico, etc. (16).

En los últimos años se han realizado numerosos avances en la contención de estos riesgos, centrados en la mejor del equipamiento del personal y el control de la contaminación ambiental.

A pesar de estas medidas, como la utilización de cabinas de seguridad biológica, la exposición ocupacional continúa siendo un riesgo.

Uno de los aspectos más relevantes que influye en la probabilidad de exposición es la técnica empleada en el proceso de elaboración. Así, la técnica tradicional que consiste en la utilización de jeringas y agujas se ha relacionado con contaminación debido a la generación de aerosoles por el incremento de presión en el interior del vial, salpicaduras o pérdidas a través del elastómero del vial después de varias punciones (17,18).

Para solucionar este aspecto en los últimos años se han desarrollado los denominados sistemas cerrados que permiten contener el fármaco. Según el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), un sistema cerrado de transferencia de fármacos se define como un dispositivo que impide de forma mecánica la transferencia de contaminantes ambientales al interior del sistema, a la vez que impide el escape de fármacos perjudiciales y aerosoles al exterior del sistema (19). Además, la ISOPP (*International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*) añade que el sistema debe ser hermético y estanco (18).

PhaSeal® (Becton Dickinson, New Jersey, USA) es un sistema cerrado que cumple con las definiciones previamente expuestas. Su mecanismo de funcionamiento se basa en la existencia de un dispositivo de doble membrana que permite crear una conexión hermética y una cámara de expansión cerrada que crea un sistema estanco capaz de contener todos los aerosoles, partículas y vapores generados en la elaboración.

Este sistema ha demostrado en numerosos estudios disminuir la contaminación de las superficies de trabajo (20-23) y la exposición del personal (24,25).

Sin embargo, son escasos los estudios que exploran la capacidad de este sistema para mantener la esterilidad del preparado, es decir, si es posible

desarrollar una técnica aséptica fiable tras la incorporación de este sistema cerrado al proceso de elaboración en la práctica real.

El objetivo de este estudio es evaluar la estabilidad microbiológica de los preparados parenterales elaborados en cabina de flujo laminar vertical utilizando un sistema cerrado de transferencia de fármacos, así como evaluar las posibles fuentes de contaminación.

Además, se determinará la capacidad de PhaSeal® para mantener la esterilidad de los viales a lo largo del tiempo en diferentes condiciones de almacenamiento y tras múltiples manipulaciones.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se simuló la elaboración de medicamentos citostáticos, llevada a cabo en la práctica clínica, utilizando como producto de partida viales con medio de cultivo tipo caldo triptona soja (TSB: Tryptone Soya Broth).

Se determinó la estabilidad microbiológica de los productos finales en función de la presencia o ausencia de contaminación microbiana a lo largo del estudio.

Se diseñó un procedimiento que reprodujera la elaboración de preparados con riesgo de contaminación medio que se detalla a continuación:

DÍA 0

Se imitó el proceso de reconstitución del vial y la preparación de una bolsa de infusión. Pasos:

1.- Inyectar en el vial de TSB 5 ml. de suero fisiológico estéril e invertir el vial dos veces, simulando la reconstitución de un vial de polvo liofilizado.

2.- Extraer una muestra de 7 ml. del vial con una jeringa de 10 ml. como toma de muestra del vial reconstituido.

3.- Extraer 13 ml. del vial con una jeringa de 20 ml., colocar un dispositivo secundario en una bolsa de perfusión vacía y transferirlo al interior de la bolsa de infusión, simulando la elaboración simple de una bolsa de infusión parenteral.

4.- Incubar las muestras (jeringas y bolsas de infusión) a 20-25º±2,5º durante 14 días según se describe en la Farmacopea Americana (USP capítulo 797) (26).

5.- Almacenar los viales a temperatura ambiente o entre 2 y 8º según corresponda hasta el siguiente día del estudio.

DÍAS 1 y 4

Se simuló de preparación de una bolsa de infusión a partir de los viales almacenados. Pasos:

1.- Extraer una muestra de 7 ml. del vial con una jeringa de 10 ml.

2.- Colocar un dispositivo secundario en una bolsa de perfusión vacía.

3.- Extraer 13 ml. del vial con una jeringa de 20 ml. y transferirlo al interior de la bolsa de infusion.

4.- Incubar las muestras (jeringas y bolsas de infusión) a 20-25º±2,5º durante 14 días.

6.- Almacenar los viales a temperatura ambiente o entre 2 y 8º según corresponda hasta el siguiente día del estudio.

DÍA 7

Se simuló de preparación de una bolsa de infusión a partir de los viales almacenados. Pasos:

1.- Extraer una muestra de 7 ml. del vial con una jeringa de 10 ml.

2.- Colocar un dispositivo secundario en una bolsa de perfusión vacía.

3.- Extraer 13 ml. del vial con una jeringa de 20 ml. y transferirlo al interior de la bolsa de infusión

4.- Incubar las muestras (viales, jeringas y bolsas de infusión) a 20-25º±2,5º durante 14 días.

6.- Incubar los viales a 20-25º±2,5º durante 14 días.

Adicionalmente, con el objetivo de determinar las posibles fuentes de contaminación al finalizar cada lote se tomaron muestras de contacto de la superficie de trabajo. Para ello se utilizó una placa Rodac de medio TSB con desinhibidores aplicada mediante presión en tres puntos de la superficie de trabajo seleccionados aleatoriamente (5 segundos cada vez). Igualmente, se tomaron muestras de contacto de los guantes del operador. Para ello se aplicaron mediante presión las yemas de los dedos enguantados de la mano izquierda sobre una placa de medio TSB con desinhibidores (5 segundos).

El procedimiento de elaboración completo se resume en la Figura 1. Este ciclo de preparación se repitió con 10 lotes de 8 viales cada uno. Todos los lotes fueron manipulados con el sistema PhaSeal® (Figura 2).

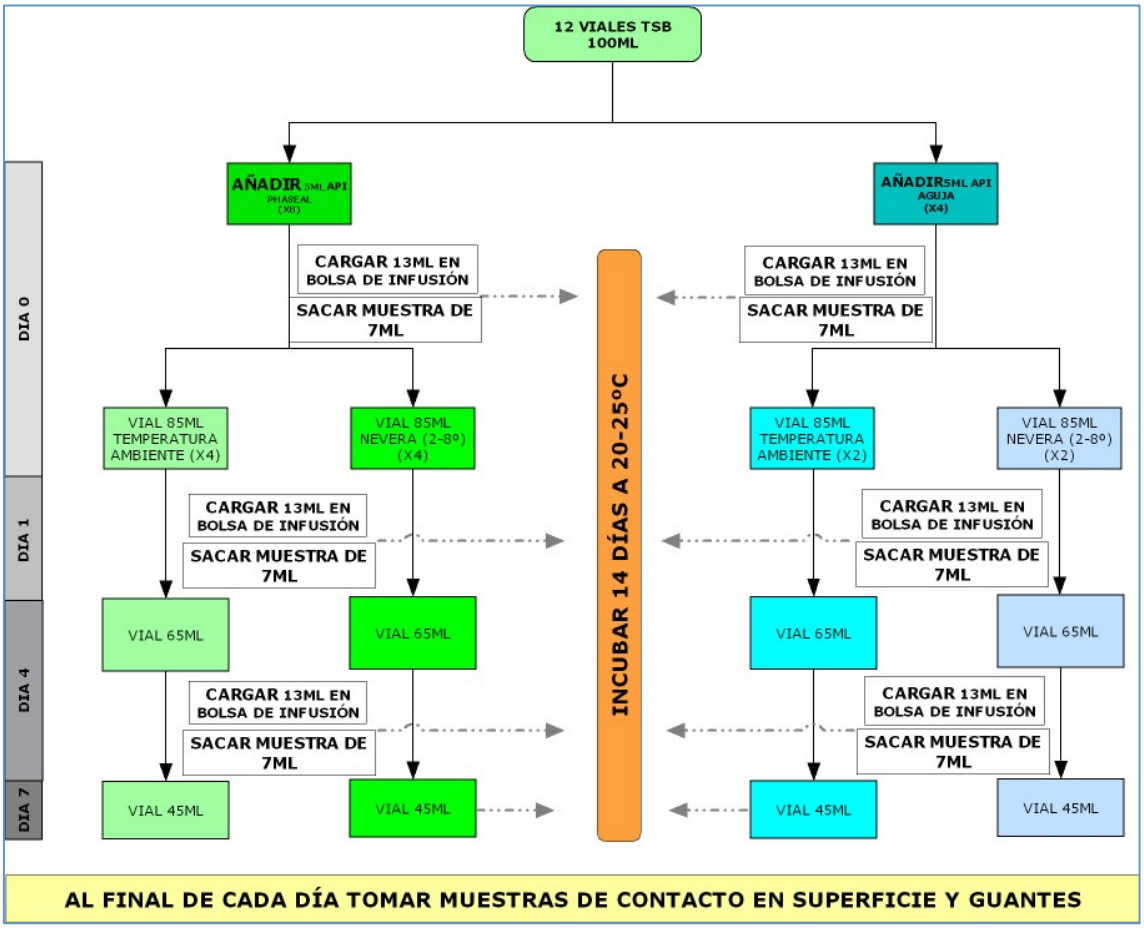

Figura 1.- Esquema metodológico.

Figura 2.- Sistema PhaSeal®.
(cortesía y © de Becton, Dickinson and Company. Reproducido con permiso).

Para cada brazo en cada lote se almacenaron la mitad de los viales a temperatura ambiente o en condiciones de refrigeración (2-8º). En todos los casos los viales se almacenaron en el exterior de la sala limpia.

Mientras que las manipulaciones llevadas a cabo con técnica tradicional con aguja se realizan aplicando la técnica de Wilson y Solimando (27), es decir, generando presión negativa en el interior del vial para minimizar la salida al exterior de aerosoles, esta técnica no se aplicó en la manipulación con PhaSeal®, ya que este sistema dispone de una cámara de expansión que recoge los aerosoles generados.

Todas las muestras fueron etiquetadas de manera correlativa incluyendo nombre del operador, fecha, número de lote y día del estudio manteniendo la trazabilidad de las muestras. Es decir, cada vial se etiquetó de la misma forma que las jeringas y bolsas provenientes del mismo para cada día del estudio, de manera que en caso de contaminación pudiera identificarse fácilmente la parte del proceso afectada.

La temperatura de incubación de las muestras se monitorizó de manera continua mediante sondas con registro por radio (Testo Saveris®) que realizan mediciones cada 3 minutos. Para cada periodo de incubación se determinó la temperatura media, la desviación estándar, así como los valores máximo y mínimo para comprobar que estuvieran dentro de lo especificado previamente.

Entorno de trabajo

Todos los lotes se elaboraron en el interior de una sala limpia, bajo condiciones de presión negativa en el interior de una cabina de seguridad biológica (Telstar Cystostar®) de tipo IIB, diseñada para minimizar los riesgos inherentes al trabajo con agentes biológicos de las Clases 1, 2 y 3 y específicamente para la preparación de citostáticos (Figura 3).

Figura 3.- Cabina de seguridad biológica.

Momento de la elaboración

Todos los lotes fueron elaborados al final de la jornada ordinaria de trabajo, momento en el cual existe una mayor probabilidad de contaminación.

Personal

Los lotes fueron elaborados por un farmacéutico y cuatro técnicos de farmacia con experiencia de al menos dos años en la elaboración de citostáticos. Cada manipulador elaboró dos lotes según el procedimiento descrito anteriormente. Todos los operadores debieron superar previamente a su inclusión en el estudio una prueba de llenado de medios *("media fill test")*, demostrando su capacidad para desarrollar una técnica aséptica adecuada.

Vestimenta

La vestimenta de todos los operarios cumplió con los siguientes pasos:

En la zona de acondicionamiento, una vez retirados los elementos de joyería, el personal, ataviado con ropa específica hospitalaria, se colocó por orden: gorro desechable, mascarilla y calzas desechables. Se utilizaron mascarillas con alta eficiencia de filtrado de tipo FFP3.

Una vez en la presala y tras el lavado de manos, el operario se vistió con una bata quirúrgica estéril reforzada específica para la elaboración de citostáticos (Foliodress®, Hartmann, Alemania).

Dentro de la sala limpia, en el interior de la cabina de flujo laminar, se realizó la colocación de guantes estériles específicos para la elaboración de citostáticos. Dichos guantes se colocaron por encima de los puños de la bata.

3. RESULTADOS

Se incubaron un total de 740 muestras que simularon los productos finales resultantes del proceso de elaboración de quimioterapia. Las muestras se distribuyeron de la siguiente manera: 80 viales, 320 bolsas y 320 jeringas.

Además, se incubaron 40 placas con muestras de contacto de la superficie de trabajo, así como otras 40 con muestras procedentes del guante utilizado en la mano derecha del operador.

Las temperaturas de incubación de las muestras recogidas diariamente para cada lote de muestras se encontraron dentro del rango especificado previamente y se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1.- Temperaturas de incubación de las muestras.

LOTE	DÍA	MIN	MAX	MED	SD
1	0	23,63	26,94	25,20	0,63
	1	25,12	26,12	25,61	0,20
	4	24,21	26,01	25,10	0,33
	7	24,21	26,00	25,05	0,31
2	0	24,21	26,12	25,13	0,35
	1	24,21	26,12	25,07	0,35
	4	24,21	26,01	25,04	0,31
	7	24,28	26,01	25,15	0,32
3	0	24,37	26,00	25,15	0,34
	1	24,28	26,01	25,15	0,33
	4	24,37	26,01	25,16	0,34
	7	24,37	26,01	25,15	0,34
4	0	21,10	25,96	24,37	0,31
	1	24,27	25,96	25,04	0,32
	4	23,80	25,78	24,85	0,43
	7	23,13	25,78	24,61	0,64
5	0	22,89	25,13	23,77	0,54
	1	22,80	24,86	23,66	0,47
	4	21,07	24,60	23,17	0,73
	7	20,81	24,13	22,84	0,73
6	0	20,81	25,45	23,46	1,26
	1	20,81	25,52	23,56	1,33
	4	20,81	25,53	24,06	1,23
	7	22,63	25,82	24,73	0,61
7	0	24,53	26,77	25,39	0,45
	1	24,64	26,77	25,41	0,44
	4	24,64	26,77	25,54	0,39
	7	24,96	26,77	25,64	0,37
8	0	23,60	25,33	24,54	0,32
	1	24,02	25,37	24,59	0,30
	4	24,02	25,37	24,62	0,29
	7	23,61	25,33	24,54	0,32
9	0	23,39	25,38	24,47	0,51
	1	23,39	25,56	24,50	0,53
	4	23,40	25,62	24,72	0,41
	7	24,10	25,94	24,94	0,40
10	0	24,10	25,94	24,94	0,40
	1	24,10	25,94	24,98	0,42
	4	24,11	26,51	25,15	0,40
	7	24,66	26,72	25,39	0,45

Todas de las muestras que simularon los productos de elaboración fueron negativas al final del periodo de incubación, es decir, no presentaron contaminación microbiológica independientemente del operador, número de manipulaciones, de las condiciones y tiempo de almacenamiento.

En cuanto a las placas que evaluaron la posible contaminación de la superficie de trabajo y de las manos del operador, los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.- Resultados de las muestras de contacto sobre superficie de trabajo y guantes. * Cocos variables muy grandes. Bacilos negativos no tipo enterobacteria.

LOTE	OPERADOR.	DÍA	Resultado	Resultado	UFCs	Gram
1	1	0	-	-	-	
		1	-	-	-	
		4	-	-	-	
		7	-	-	-	
2	1	0	-	-	-	
		1	-	-	-	
		4	-	-	-	
		7	-	-	-	
3	2	0	-	-	-	
		1	-	-	-	
		4	-	-	-	
		7	-	-	-	
4	3	0	-	+	1	Bacilo gram+
		1	-	-	-	
		4	-	+	1	Flora mixta*.
		7	-	-	-	0
5	4	0	-	-	-	0
		1	-	-	-	0
		4	-	-	-	0
		7	-	-	-	0
6	3	0	-	-	-	0
		1	-	-	-	0
		4	-	+	1	Cocos racimo gram+
		7	-	-	-	
7	4	0	-	-	-	
		1	-	-	-	
		4	-	-	-	
		7	-	-	-	
8	2	0	-	-	-	
		1	-	-	-	
		4	-	-	-	
		7	-	-	-	
9	5	0	-	+	1	Cocos racimo gram+
		1	-	-	-	
		4	-	-	-	
		7	-	-	-	
10	5	0	-	+	2	Cocos racimo gram+
		1	-	-	-	
		4	-	-	-	
		7	-	-	-	

4. DISCUSIÓN

Una de las funciones esenciales de los Servicios de Farmacia Hospitalarios es la de proporcionar mezclas intravenosas listas para administrar asegurando, entre otros aspectos, su estabilidad físico-química así como la asepsia del preparado.

Los medicamentos antineoplásicos precisan de una dosificación individualizada para cada paciente en función de características antropométricas y fisiopatológicas y, por otro lado, la exposición a los mismos supone un riesgo para el personal manipulador. Por estos motivos, estos fármacos se elaboran en los Servicio de Farmacia Hospitalaria, que disponen de los equipos, conocimientos y personal necesarios para garantizar la calidad del producto final.

Otro aspecto importante que determina el periodo de validez del fármaco es que el preparado mantenga la asepsia.

Desde el punto de vista microbiológico, en nuestro estudio, ninguna de las muestras que simularon contener fármaco resultó contaminada. Este hecho indica que la técnica aséptica empleada en la elaboración fue capaz de mantener la esterilidad del producto final.

De especial interés resulta el hecho de que los viales utilizados se mantuvieron estériles a lo largo del periodo de análisis, a pesar de ser sometidos a varias manipulaciones y ser almacenados fuera del área de trabajo estéril en los periodos entre muestreos. Este hecho permite plantear la utilización de las cantidades sobrantes de los viales durante el periodo de estabilidad físico-química de los mismos hasta una semana sin comprometer la seguridad del paciente.

El sistema cerrado utilizado (PhaSeal®) ha demostrado en numerosos estudios su capacidad para evitar el escape de vapores de fármaco citostático y, por tanto, de impedir la contaminación ambiental y la exposición del operador. Sin embargo, pocos son los trabajos realizados para evaluar su capacidad para impedir la entrada de contaminantes externos en el sistema.

De Prijck *et al.* (28) realizaron un primer estudio que comprobó la capacidad de PhaSeal® para impedir la transferencia de contaminación desde la parte externa del elastómero del vial al interior del mismo. De todos los sistemas de transferencia evaluados en su ensayo, PhaSeal® resultó ser el más resistente a la contaminación, aunque no la evitó completamente. Este hecho sin duda se justifica porque el estudio se realizó en condiciones forzadas en las que altas concentraciones de microorganismos se inocularon artificialmente en las superficies de los viales. La posibilidad de encontrar esta carga microbiana en el proceso real de elaboración de un cistostático es nula, por lo que este ensayo, aunque permitió evaluar la capacidad del sistema, no refleja la práctica habitual.

Nuestro estudio, sin embargo, se llevó a cabo en condiciones reales de elaboración utilizando el procedimiento habitual del centro, por lo que el resultado del mismo presenta una mayor aplicabilidad práctica.

Recientemente otro estudio de metodología similar al nuestro ha sido publicado. En él, McMichael *et al.* (29) evaluaron 1.328 jeringas obtenidas de viales de medio cultivo a través del sistema PhaSeal®. De estas muestras sólo una resultó visualmente contaminada, siendo el resultado similar al obtenido en nuestro estudio, reforzando la "resistencia microbiológica" del sistema.

Sin embargo, nuestro análisis aporta un aspecto desde nuestro punto de vista fundamental: el proceso de muestreo se realizó tras simular la elaboración de mezclas de medicamentos citostáticos en bolsas de infusión, así como el proceso de reconstitución de los viales, mientras que en el estudio mencionado, el procedimiento fue más sencillo y, por tanto, menos real. De esta manera, el estudio realizado permite en nuestra opinión afirmar con una mayor solidez que PhaSeal® es capaz de mantener la esterilidad de los viales utilizados en el tiempo y después de varia manipulaciones.

Este hecho tiene una gran relevancia en la práctica habitual. A modo de ejemplo, en el caso de bortezomib, fármaco empleado en el tratamiento del mieloma múltiple, se comercializa únicamente en viales de 3,5 mg. cuando la dosis media por paciente es de 2,1 mg., es decir, sobraría de media cerca del 40% del contenido del vial (30). La ficha técnica (31) de este medicamento establece un periodo de validez del vial reconstituido de 8 horas, lo que en general conllevaría el desperdicio del sobrante, de elevado coste. Sin embargo, existen varios estudios bien diseñados que han demostrado la estabilidad durante al menos 5 días, llegando incluso en un uno de ellos hasta 42 días (32-36). Según esto, si se asegura la "resistencia microbiológica" del sistema, se podrían utilizar los viales de bortezomib (Velcade®) durante el periodo de estabilidad fisicoquímica. En un estudio previo demostramos que en la práctica real los viales de bortezomib (Velcade®) mantenían la asepsia durante al menos 5 días (37), hecho refrendado de manera consistente por los datos revelados en el presente trabajo.

En cuanto a otros sistemas cerrados, De Giorgi *et al.* (38) evaluaron la resistencia a la contaminación microbiana de la técnica de elaboración utilizando el sistema Cytosafe® y el sistema tradicional con aguja de manera análoga a nuestro trabajo. Durante un periodo de un mes, todas las muestras estudiadas resultaron negativas de manera coincidente con nuestros resultados.

Sin embargo, cabe señalar como crítica que se utilizaron en algunos casos viales muy pequeños (5 ml.), lo que obligaría a obtener muestras de muy bajo volumen en las que puede resultar más complicado detectar el crecimiento microbiano de manera visual por la aparición de turbidez.

Roy *et al.* (39) estudiaron la esterilidad de viales 25 fármacos antineoplásicos de uso común una vez abierto, concluyendo que en al menos 22 de ellos se podían considerar microbiológicamente estables según el procedimiento empleado.

Todos estos resultados apuntan hacia la utilización de los fármacos reconstituidos o diluidos preparados siempre que se utilice una técnica aséptica de preparación conveniente y validada.

Además, debe tenerse en cuenta que los resultados presentados se han obtenido trabajando en las peores condiciones posibles, tras el transcurso de toda la jornada de trabajo, cuando es mayor la posibilidad de contaminación y utilizando medio de cultivo en vez de fármaco, lo que favorece el crecimiento de microorganismos. El crecimiento microbiano resultaría sin duda más difícil en la práctica real, y en este sentido ha podido comprobarse que determinados fármacos antineoplásicos, como el topotecan, el cisplatino y el 5-fluorouracilo, presentan propiedades antimicrobianas y no constituyen un buen soporte para el crecimiento, lo que reduciría aún más la posibilidad de contaminación (40,41).

Por otro lado, cabe destacar que nuestro ensayo se realizó con personal suficientemente experimentado, y como requisito previo para su participación en el estudio se contrastaron sus conocimientos sobre higiene y los procedimientos de trabajo. Adicionalmente todo operador superó una prueba tipo "media-fill test" demostrando así su capacidad de llevar acabo una técnica aséptica adecuada. Este método se considera el mejor para la evaluación de un proceso aséptico (42).

Como limitación, nuestros resultados, aunque orientadores, no pueden generalizarse a otros servicios de Farmacia puesto que son altamente dependientes de las instalaciones empleadas y su validación, la técnica de elaboración y el grado de formación del personal implicado. El procedimiento de preparación debe validarse individualmente en cada centro teniendo en cuenta todos estos parámetros.

La evaluación de las posibles fuentes de contaminación apunta a que las manos del operador, a pesar de la utilización de guantes estériles, constituyen la principal fuente de riesgo de contaminación microbiana, por encima de la superficie de trabajo. De manera similar otros estudios han demostrado que la principal fuente de contaminación en la preparación aséptica de medicamentos es el personal manipulador (43).

Una posible explicación causal es que en el interior de la cabina de seguridad biológica existen elementos no estériles, como los contenedores de desecho de agujas, los viales (parte externa), etc., que son tocados irremediablemente por el personal técnico con sus manos enguantadas. Estos componentes antes de introducirse en el área de trabajo son limpiados con alcohol

de 70º, pero esto no asegura la ausencia de microorganismos. Una posible solución a este aspecto, aunque de escasa aplicación en nuestro medio, sería la desinfección repetida de los guantes durante el proceso de elaboración. Así, la implementación de esta práctica utilizando alcohol isopropílico al 70% ha sido recomendada por algunos autores por asegurar bajas tasas de contaminación (44).

En cualquier caso, en ninguno de los lotes se produjo transferencia a la solución de medio de cultivo, lo que indica que una técnica adecuada puede soslayar la presencia de microorganismos incluso en los guantes de trabajo.

5. CONCLUSIONES

La utilización del sistema cerrado PhaSeal® permite el desarrollo de una técnica aséptica adecuada para la elaboración de preparados estériles en cabina de flujo laminar vertical. Los viales manipulados con este sistema mantienen la esterilidad durante al menos una semana tras varias manipulaciones, abriendo la posibilidad de la utilización de sobrantes. Las manos del operador pueden ser una fuente potencial de contaminación, aunque esta puede evitarse con una correcta técnica aséptica.

6. REFERENCIAS

1. Sánchez MJ, et al; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii30-6.
2. Real Decreto 175/2001, de 23 de Febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (BOE núm. 65, de 16 marzo [RCL 2001, 660]).
3. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. American Society of Health System Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2000;57(12):1150-69.
4. Connor TH, et al. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA Cancer J Clin. 2006;56(6):354-65.
5. Hedmer M, et al. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. Int Arch Occup Environ Health. 2008;81(7):899-911
6. Sessink PJ, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health. 1992;64(2):105-12.
7. Connor TH, et al. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer centers in Canada and the United States. Am J Health-System Pharm. 1999; 56: 1427-1432.
8. Falck K, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet. 1979;1(8128):1250-1.
9. Pilger A, et al. Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. Int Arch Occup Environ Health. 2000;73(7):442-8.

10. Hessel H, et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs--evaluation by the micronucleus assay. Mutat Res. 2001;497(1-2):101-9.
11. Roth S, et al. Analysis of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs. Mutat Res. 1994;325(4):157-62.
12. McDiarmid MA, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. J Occup Environ Med. 2010;52(10):1028-34.
13. Dranitsaris G, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract. 2005;11(2):69-78.
14. Sauere-Cubizolles MJ, et al. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. Lancet. 1993; 341: 1169-71.
15. Hansen J, et al. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. Scand J Work Environ Health. 1994;20(1):22-6.
16. Valanis BG, et al. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm. 1993;50(3):455-62.
17. Chaffee BW, et al. Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: consensus recommendations. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(18):1545-6.
18. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;13 Suppl:1-81.
19. National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. NIOSH publication nº 2004-165. www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165 (acceso diciembre 2011).
20. Sessink P, et al. Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system. Hosp Pharm. 1999; 34: 1311-7.
21. Connor T, et al. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an I.V. admixture area. Am J Health Syst Pharm. 2002; 59: 68-72.
22. Harrison B, et al. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. Am J Health Syst Pharm. 2006; 63: 1736-44.
23. Siderov J, et al. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2010;16(1):19-25.
24. Yoshida J, et al. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg. 2009;53(2):153-60.
25. Vandenbroucke J, et al. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. J Oncol Pharm Pract. 2001; 6: 146-152.
26. United States Pharmacopeia, Inc. U.S. Pharmacopeia 27. Chapter <797>: Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2004;2461-77.
27. Wilson JP, et al. Aseptic technique as a safety precaution in the preparation of antineoplastic agents. Hosp Pharm. 1981;16(11):575-6, 579-81.
28. De Prijck K, et al. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. Lett Appl Microbiol. 2008;47(6):543-8.
29. McMichael D, et al. Utility of the PhaSeal closed system drug transfer device. The American Journal of Pharmacy Benefits. 2011;3(1): 9-16.

30. Clark L, et al. Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil. Value Health. 2011;(5 Suppl 1):S82-4.
31. Agemed. Ficha Técnica Velcade®. (acceso agosto 2012).
32. André P, et al. Stability of bortezomib 1-mg/mL solution in plastic syringe and glass vial. Ann Pharmacother. 2005;39(9):1462-6.
33. Walker SE, et al. Stability of bortezomib reconstituted with 0.9% sodium chloride at 4ºC and room temperature (23ºC). Cn J Hosp Pharm 2008;61(1):14-20.
34. Bolognese A, et al. An NMR Study of the bortezomib degradation under clinical use conditions. Adv Hematol. 2009;2009:704928.
35. Vanderloo JP, et al. Stability of unused reconstituted bortezomib in original manufacturer vials. J Oncol Pharm Pract. 2011;17(4):400-2.
36. Perissutti M, et al. Etude de la stabilité d'une solution de bortézomib à 1 mg/mL conditionnée en seringue de polypropylène. Congrès SFPO 2011.
37. Sánchez-Rubio Ferrández J, et al. Extended stability of bortezomib. Hospital Pharmacy Europe 2010; 49:17-8.
38. De Giorgi I, et al. Sterility validity period of vials after multiple sampling under vertical laminar airflow hood. J Oncol Pharm Pract. 2005;11(2):57-62.
39. Roy JJ, et al. Study of microbiological safety of 25 oncology drugs after multiple uses in aseptic conditions. Int J Pharm Compd 2011;15(5):428-34.
40. Holmes CJ, et al. Viability of microorganisms in fluorouracil and cisplatin small-volume injections. Am J Hosp Pharm. 1988; 45:1089-91.
41. Patel K, et al. Microbial inhibitory properties and stability of topotecan hydrochloride injection. Am J Health Syst Pharm. 1998;55(15):1584-7.
42. Kawamura K. The media fill (simulation) test is the best method to evaluate aseptic processing. PDA J Pharm Sci Technol 2002;56:57-8.
43. Trissel LA, et al. Using a medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk-level compounding. Am J Health Syst Pharm 2005;62(3):285-8.
44. Trissel LA, et al. Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy-compounded sterile preparations. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(8):837-41.