

DOCUMENTO DE CONSENSO-GRUPO AAFHFO

Coordinador: Farm. Andrea Massa

Autores: Farm. María Eugenia Martínez Mónaco-Farm. Mariana Abraham-Farm. Julieta Wright

ESTÁNDARES DE CALIDAD APLICABLES A INFRAESTRUCTURA PARA PREPARACIONES ESTÉRILES DE FÁRMACOS PELIGROSOS EN FARMACIA HOSPITALARIA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	0
CONSIDERACIONES GENERALES	1
CLASIFICACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS	2
REQUERIMIENTOS DE INSTALACIONES PARA RECONSTITUCIÓN Y FRACCIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS PARENTERALES	3
SISTEMA DE TRATAMIENTO Y FLUJO DE AIRE PARA ÁREAS CONTROLADAS	13
PATRONES DE FLUJO DE MOVIMIENTO	21
MANTENIMIENTO DEL EQUIPAMIENTO: VALIDACIONES Y CERTIFICACIONES	21
CONTROLES MICROBIOLÓGICOS DE LOS GSB Y ACAC	25
NORMATIVA NACIONAL Y RECOMENDACIONES INTERNACIONALES	28
ANEXO 1. GLOSARIO	31
ANEXO 2. EQUIVALENCIAS DE UNIDADES DE PRESIÓN	37

INTRODUCCIÓN

Las preparaciones estériles requieren estándares para garantizar la calidad, seguridad, eficacia y ausencia de contaminación de la dosis final. Deben llevarse a cabo en zonas limpias que deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de un exhaustivo control de la calidad del aire.

Las terapias parenterales son preparaciones complejas, en las que los pilares del éxito se basan en el entorno en el que se preparan estas dosis, la capacitación del personal, el cumplimiento de los procedimientos de preparación y los de controles de calidad a fin de prevenir riesgos, proteger a las personas que trabajan en estas áreas, a la dosis final y al ambiente.

En el presente documento se introduce el concepto de **fármacos peligrosos**, adoptado por organismos internacionales (OSHA 1999; ASHP 2006; ISOPP 2007; PAHO 2013; NIOSH 2016) en los últimos años, como aquellos que presentan determinadas características de peligrosidad en humanos. Si bien el grupo más importante de medicamentos peligrosos lo constituyen los antineoplásicos, actualmente se han incorporado otros medicamentos muy diversos.

La evolución de la práctica y una mayor conciencia acerca de los peligros inherentes a la exposición a fármacos peligrosos durante la manipulación y las preparaciones estériles para la salud de los pacientes y la del personal involucrado en su preparación llevaron a la necesidad de revisar las recomendaciones emitidas en 2007 por AAFH (Preparación Y Fraccionamiento De Medicamentos Estériles. Guías Para Farmacia Hospitalaria) a fin de proporcionar a los farmacéuticos que se desarrollan en estas áreas un soporte actualizado y basado en la mejor evidencia científica.

CONSIDERACIONES GENERALES

A fin de minimizar la exposición a cualquier peligro en un lugar de trabajo en el que se manipulan fármacos peligrosos se utiliza una combinación de métodos de control de higiene industrial:

- controles de ingeniería (gabinetes de seguridad biológica, aisladores o sistemas cerrados y sistemas automatizados), y
- controles administrativos (educación, entrenamiento, procedimientos escritos de trabajo y vigilancia) y equipo de protección personal (guantes, batas, cofias, botas, protección respiratoria y ocular).

De acuerdo con esta política aplicada a control de riesgos, la producción de preparaciones estériles debe realizarse en áreas limpias (o salas blancas), con

procedimientos normalizados, por personal entrenado y con adecuado equipo de protección personal a fin de minimizar la contaminación del operador, del producto y del entorno. Según la normativa vigente en nuestro país, esta unidad debe estar bajo control de la Farmacia Hospitalaria (Farmacopea Argentina 7^º ed.).

CLASIFICACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS

Se define el grado de pureza del aire en función de la densidad de las partículas permitidas en suspensión por unidad de volumen de aire. A partir de esto se clasifican las zonas limpias en cuatro grados: A, B, C y D, de acuerdo a valores límite que se especifican en las normas ISO 14644-1, considerándose para estos fines los grupos de partículas que tienen distribución basada en los rangos de tamaños límite de partículas entre 0,1 y 5 μm . Para determinar la clase de área limpia, las mediciones de partículas se toman en tres (3) modos/momentos:

1. Recién construida (as-built): finalizada la construcción, la instalación completa con todos los servicios conectados y en funcionamiento, pero sin equipos de producción, materiales ni personal presente. Esta certificación solo se realiza después de su construcción, remodelación o actualización.
2. En reposo: la instalación está completa, el equipo y el funcionamiento están en un modo de operación acordado por el cliente y el proveedor, pero sin personal presente.
3. En funcionamiento o en operación: la instalación está completa, el equipo está operativo, el personal está presente. La certificación se realiza con frecuencia en el modo de operación.

Las mezclas de fármacos peligrosos deben ser preparadas dentro de gabinetes de seguridad biológica Clase II Tipo B (en adelante GSB) o clasificación superior, o bien en aisladores de contención asépticos para citotóxicos (en adelante ACAC). Cualquiera de ellos debe ser ubicado en salas que cumplan los requerimientos de la normativa nacional vigente, entre otras la resolución de Ministerio de Salud de la Nación 1023/2012. Es recomendable que el diseño y la operación de las salas limpias cumplan con los

estándares de la US Pharmacopoeia (USP) revised general chapter <797> pharmaceutical compounding – sterile preparations. June, 2008.

REQUERIMIENTOS DE INSTALACIONES PARA RECONSTITUCIÓN Y FRACCIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS PARENTERALES

La construcción de áreas controladas para preparación de dosis unitarias parenterales debe garantizar superficies sin aristas (paredes, suelos, techos, superficies de trabajo), fabricadas con materiales lisos, no porosos y provistos de un revestimiento que permita su lavado con agua abundante.

TECHOS

Los techos deben estar contruidos con materiales lisos, impermeables, no friables, no porosos y resistentes a los daños causados por productos de limpieza y desinfección. Todas las juntas deben estar selladas. En la sala limpia y en la antesala, las juntas entre el techo y las paredes no deben tener esquinas donde puedan acumularse sustancias extrañas/contaminantes. En todas las habitaciones reservadas para las preparaciones estériles, los agujeros, grietas o roturas en los techos deben repararse y sellarse lo antes posible.

PAREDES

En áreas controladas (sala limpia y antesala), las paredes deben estar contruidas con materiales lisos, impermeables, no friables, no porosos e impermeables resistentes al daño de productos de limpieza y desinfección, como paneles de yeso recubiertos con pintura epoxi, paneles de polímero grueso o paneles de vidrio. Todas las juntas deben

estar selladas. En lugares con mayor riesgo de rotura, deben instalarse placas de acero inoxidable u otro material duro no poroso para evitar que las paredes se dañen cuando se mueven los muebles.

En todas las habitaciones reservadas para la preparaciones de estériles, los agujeros, grietas o roturas en las paredes deben repararse y sellarse lo antes posible.

PISOS

En áreas controladas (sala limpia y antesala), los pisos deben ser planos, lisos, impermeables, no friables, no porosos, sellados y resistentes a los daños causados por productos de limpieza y desinfección. Cualquier rotura debe ser reparada y sellada inmediatamente. Los pisos no deben tener juntas y, si las tuvieran, deben ser de fácil limpieza. En la sala limpia y en la antesala, el piso debe estar inclinado hacia la pared lateral, al menos 10 a 15 cm. No deben colocarse alfombras, tapetes, tapetes pegajosos ni tapetes antifatiga.

ACCESORIOS

Las tuberías y canalizaciones de estas áreas deben hallarse embutidas para facilitar la limpieza. El diseño debe ser tal que minimice zonas de difícil acceso para la limpieza.

Los artefactos de iluminación deben estar embutidos a ras del cielorraso, ser de fácil limpieza y con vidrio protector, de fácil extracción, limpieza y mantenimiento. La zona de preparación no debe contener drenajes ni piletas de lavado, sólo la cantidad mínima de muebles, equipos y elementos necesarios deben hallarse en su interior y los mismos deben ser impermeables, lisos, no porosos y resistentes a la acción de agentes químicos de uso habitual.

De tener ventanas, las mismas deben estar selladas y no debe haber cortinas.

Todos los muebles de la sala limpia y la antesala, así como las superficies del piso y las paredes, deben diseñarse y colocarse para facilitar la limpieza, desinfección y descontaminación. Todos los muebles móviles deben limpiarse y desinfectarse antes de colocarlos en la sala limpia.

Las sillas utilizadas en áreas controladas deben estar hechas de materiales suaves, no friables, no porosos y lavables que sean resistentes al daño de los productos de limpieza y desinfección. Algunas sillas están diseñadas específicamente para su uso en habitaciones limpias.

El área de trabajo debe ser concebida como un recinto exclusivo con acceso restringido al personal autorizado.

Se aconseja la utilización de materiales de separación que permitan el contacto visual entre los sectores.

Tanto el acceso a las áreas como la transferencia entre ellas debe realizarse mediante esclusas de aire, separadas para personal y materiales. Se debe contar con servicio de retiro de residuos patológicos.

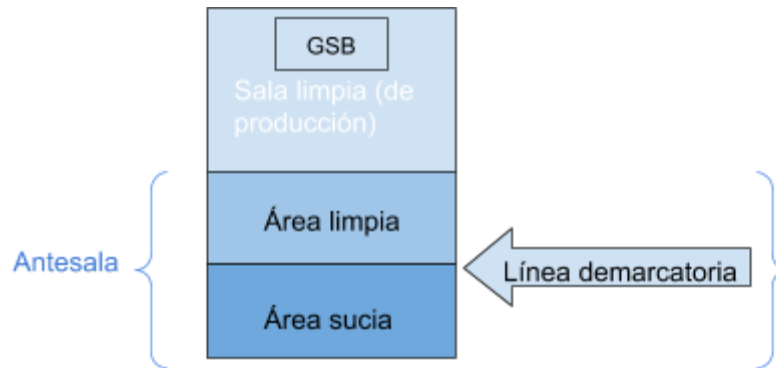
Es recomendable que la unidad de preparaciones esté compuesta por los siguientes sectores:

1. Vestuario general para el acceso exclusivo del personal del servicio o personas autorizadas. En el mismo, el personal se quitará la ropa de calle y se colocará ropa exclusiva, para tener acceso al resto de los sectores que componen la unidad.
2. Pasillo interno que se comunique con la oficina técnica, depósitos, sector de preparación de materiales y el vestuario específico.
3. Área de recepción de stock y depósito de medicamentos. Un área claramente demarcada para recibir y verificar envíos. Debe contar con el espacio de trabajo para

limpiar, ordenar, desechar los empaques y almacenar los productos . El área de almacenamiento para fármacos peligrosos debe tener ventilación adecuada.¹⁰ Idealmente, las áreas de almacenamiento deben tener una presión de aire negativa en relación con las áreas circundantes, con al menos 12 cambios de aire por hora para reducir los residuos de fármaco en el aire respirable.¹⁰ En caso de utilizarse medicamentos que requieran refrigeración deberá contar con una heladera de capacidad adecuada al volumen de los medicamentos a almacenar. Deberá controlarse y registrarse periódicamente la temperatura a fin de verificar que la misma condiga con la necesaria para los productos allí almacenados.¹

4. Área de documentación. Espacio donde se reciben las prescripciones y documentación de pacientes y las solicitudes de medicación para validar y emitir orden de producción. Se generan las etiquetas de cada preparación por paciente y se completan todos los registros.
5. Sector de acondicionamiento de materiales o antesala. Estará separada en dos espacios por una línea de demarcación visible:
 - El primer espacio o área, denominada "sucia", se encuentra en la entrada de la antesala, en la sección adyacente al área no controlada. Aunque esta área se conoce como "sucia", se considera que está libre de contaminación química cuando se preparan fármacos peligrosos en la sala limpia.
 - El segundo espacio o área, denominado "limpia", es adyacente al área sucia en un lado y la sala limpia en el otro. Si bien esta área se conoce como "limpia", se considera que está contaminada químicamente cuando se preparan fármacos

peligrosos en la sala limpia.



Es importante que los operadores tengan en cuenta estas áreas "limpia" y "sucias" cuando se atraviesa la antesala y cuando se coloca y retira el equipo de protección personal.

La antesala es el espacio en el que por su ubicación se realizan las actividades con mayor generación de partículas, como la colocación de ropa, la higiene de las manos y la desinfección de los componentes.

La actividad en la antesala se reducirá al mínimo y se limitará a aquellas actividades que sean esenciales o que apoyen directamente el trabajo realizado en la sala limpia.

El acceso de suministros, equipo y personal a la sala limpia se realizará a través de la antesala. Ningún suministro, equipo o personal debe ingresar a la sala limpia desde un área no controlada.

El contenido de la antesala debe estar limitado para facilitar el mantenimiento y para mantener la clasificación de calidad de aire ISO objetivo.

La antesala debe contener los siguientes elementos:

- El equipo de protección personal y el espacio para su almacenamiento, colocados en el orden correcto para permitir a los usuarios seguir la secuencia de colocación correcta;
- mesada y una pileta con provisión de agua fría y caliente, grifo manos libres,

idealmente hecho de acero inoxidable u otro material que no sea dañado por los productos de limpieza y lo suficientemente grande como para permitir que los usuarios se laven las manos y los antebrazos sin tocar los lados del fregadero, con un mínimo de salpicaduras;

- dispensador de jabón (cartucho o unidad desechable, no recargable);
- limpiadores de uñas: de material que permita la remoción de la suciedad sin daño de los tejidos, similar a púas limpiadoras
- desinfectante para manos a base de alcohol (ABHR) con actividad persistente y su dispensador;
- sistema de secado de manos:
 - toallas sin pelusa (preferidas) con un dispensador, o
 - secador de manos de aire diseñado específicamente para uso en un área controlada (es decir, la antesala)
- espejo u otros medios para verificar el atado;
- reloj;
- contenedor de residuos citotóxicos;
- estación de lavado de ojos, si está disponible (si no está ubicada en la antesala, la estación de lavado de ojos debe instalarse cerca);
- ventanas de transferencia con doble puerta que posea un sistema que impida la apertura simultánea de las mismas, denominada esclusa de aire, para transferir productos a la sala limpia y un carro reservado para uso en el área "limpia" de la antesala y la sala limpia.

6. Vestuario específico que comunique el pasillo interno con el área de preparación de soluciones: ubicado previo al área de preparación de la mezclas de fármacos

peligrosos En esta zona el personal que ingresa al sector de preparación se colocará ropa estéril y el equipo de protección personal (camisolín, cofia, cubre calzado, barbijo/cubrebarba y gafas). Al salir del área de preparación pasará nuevamente por este vestuario donde se sacará la ropa estéril utilizada, el equipo de protección personal y los colocará en contenedor o descartador para el equipo de un solo uso. La desinfección de las manos tiene lugar dentro de esta zona.

7. Sala de producción o de preparación de soluciones o de preparación de dosis unitarias. Es una sala limpia donde se efectuará la reconstitución y/o dilución de fármacos peligrosos. Características:

- Superficie mínima de 6 (seis) metros cuadrados (Res. MSN 1023/2012).
- La temperatura y humedad son parámetros importantes que afectan la estabilidad de las preparaciones y el confort del personal por lo que se recomienda controlar y registrar ambas variables. El sistema de ventilación asegurará una temperatura ambiente de 20 ± 2 °C (Farmacopea Argentina 7^º ed.; Res. MSN 1023/2012) y el valor de humedad relativa (HR) debería oscilar en $50 \pm 20\%$.
- Límite de intensidad de ruido entre 60 y 65 decibeles.
- Nivel de limpieza de área clase 10.000 o superior (Farmacopea Argentina 7^º ed.; Res. MSN 1023/2012) la mejor forma de garantizar un área de esta clase es poseer instalado un gabinete de seguridad biológica.
- La inyección de aire se realizará mediante filtros HEPA. El aire podrá recircularse sólo si no se generan vapores o gases tóxicos. No se recirculará el aire a otros sectores. Si el aire o parte de él se expulsa al exterior, se hará mediante filtros HEPA. Debe tener una renovación de al menos 30 veces/hora o

más (según las dimensiones del ambiente y del número de personas que trabajan en ellas, es posible que se requiera un mayor número de cambios de aire por hora), de manera de asegurar la clase de área deseada. (Ver apartado SISTEMA DE TRATAMIENTO Y FLUJO DE AIRE PARA ÁREAS CONTROLADAS).

- Presión diferencial negativa de 15 a 25 Pa respecto del vestuario (Farmacopea Argentina 7º ed.; Res. MSN 1023/2012), aunque publicaciones internacionales más recientes recomiendan un diferencial de presión de acuerdo a la clasificación del área (Quapos 6, 2018) (ver SISTEMA DE TRATAMIENTO Y FLUJO DE AIRE PARA ÁREAS CONTROLADAS, apartado Criterios de aceptación).

- Todas las acometidas de servicios deberán ser selladas en su punto de ingreso al sector, a fin de evitar la entrada de contaminantes (Farmacopea Argentina 7º ed.).

- El sistema de iluminación será estanco, quedará al ras del cielo raso (Farmacopea Argentina 7º ed.) y garantizará intensidad suficiente con las luminarias ubicadas de forma tal de:

- facilitar el proceso de composición estéril; y
- Permitir la verificación en todas las etapas de composición.

- La reconstitución y fraccionamiento de fármacos peligrosos se realizará en un área de clase A, esto se logra trabajando dentro de un gabinete de seguridad biológica Clase II Tipo B -GSB- o clasificación superior o un aislador para citotóxicos -ACAC-. Los GSB para preparación de las dosis estériles deben ser instalados en áreas clase B, para asegurar adecuado funcionamiento. Una sala clase C podría resultar adecuada en caso de tener un procedimiento

validado. Un ACAC puede ser instalado en una sala clase D (QUAPOS 6). No se estipula ninguna prueba para la protección del producto o la contaminación cruzada en aisladores. Por razones de seguridad, los GSB de citostáticos con abertura de trabajo deben funcionar de forma continua (en modo de espera), o la abertura de trabajo debe estar cerrada durante períodos largos de inactividad. De esta forma es posible evitar que las partículas depositadas se escapen como resultado de movimientos de aire en las proximidades de la abertura de trabajo de el GSB y que contaminen el laboratorio.

- Grifos de agua, sumideros y desagües no se deben ubicar en una sala limpia, pero se permiten en la antesala.

8. Sector de recepción, control y almacenamiento de soluciones terminadas. Es el lugar donde se recibe la solución terminada o dosis unitaria, el producto final rotulado, que se somete a los controles y se libera o almacena si está conforme a estándares de trabajo previamente definidos. Este espacio será lo suficientemente grande como para almacenar las soluciones en forma ordenada y estará equipado con una heladera de ser necesario. Las temperaturas de almacenamiento ambiente de medicamentos no deben superar los 25 °C. Control de temperatura y humedad. Heladeras y freezers debe cumplir con los siguientes parámetros:

- temperatura de refrigeración controlada: 2 °C a 8 °C.
- temperatura de congelación controlada: -25 °C a -10 °C. Se deben instalar sondas de temperatura precisas (medidores o sensores) para indicar la temperatura real. Un registrador continuo de temperatura integrado en cada unidad es la opción preferida. Se debe instalar un sistema de notificación en cada heladera y freezer para alertar al personal cuando las temperaturas se desvíen de las especificaciones.

Las lecturas de temperatura de la heladera y del freezer deben registrarse en un formulario almacenado en el registro de mantenimiento general, a menos que las unidades estén equipadas con un registrador de temperatura continuo. En esta última situación, los datos registrados por este dispositivo también deben ser verificados y almacenados.

Las sondas de temperatura deben mantenerse y calibrarse al menos una vez al año o de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La calibración de estos instrumentos debe anotarse en el registro de mantenimiento general.

Las heladeras y freezers utilizados para almacenar medicamentos deben ser unidades comerciales de calidad biomédica. No se deben usar refrigeradores y congeladores domésticos.

En caso que se compartan las instalaciones para preparaciones estériles tanto de fármacos peligrosos como no peligrosos se deben tener dos salas limpias: una para la preparación de unidosis estériles peligrosas y la otra para la preparación de unidosis estériles no peligrosas, así como una antesala para cada tipo de acondicionamiento.

SEÑALIZACIÓN

Cada sala debe identificarse con símbolos informativos apropiados (por ejemplo, pictogramas que indiquen citotoxicidad, la necesidad de cuidados especiales, peligros, acceso restringido y código de vestimenta).

SISTEMA DE TRATAMIENTO Y FLUJO DE AIRE PARA ÁREAS CONTROLADAS

El aire en las áreas blancas debe estar "limpio" y los niveles de partículas en el aire deben ser controlados. Todo el lugar de trabajo deberá mantener, por medios artificiales, una ventilación que contribuya a proporcionar condiciones ambientales confortables y que no causen molestias ni perjudiquen la salud del trabajador. Por lo tanto, el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado debe ser diseñado tanto para minimizar el riesgo de contaminación del aire en las salas controladas utilizadas para la preparación de dosis unitarias estériles de fármacos peligrosos y para minimizar la exposición del personal a productos peligrosos en el entorno de trabajo. Esto es, lograr y mantener la calidad del aire ISO Clase 7 para salas limpias y antesalas utilizadas para la preparación de dosis estériles de fármacos peligrosos.

El aire suministrado a las áreas utilizadas para preparar preparaciones estériles peligrosas debe pasar a través de un filtro de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) para garantizar un nivel de limpieza muy alto. El aire de admisión debe provenir del techo a través de difusores, cada uno equipado con un filtro HEPA terminal.

Todas las fuentes que generan partículas deben controlarse para alcanzar y mantener la clase ISO para salas limpias y antesalas utilizadas para preparaciones estériles peligrosas.

La calidad del aire en las salas controladas debe cumplir con la norma ISO 14644-1, en condiciones dinámicas de operación: el número de partículas de diámetro $\geq 0.5 \mu\text{m}$ por metro cúbico de aire debe verificarse mientras el personal de preparación realiza o simula una preparación típica de productos estériles peligrosos.

El estándar ISO 14644-1 incluye una clasificación de los requisitos de limpieza del aire para instalaciones y salas limpias (consulte la Tabla 1), especificando la concentración máxima permitida de partículas por metro cúbico de aire en para cada clase. Para lograr y mantener una clase particular para una sala limpia, todas las fuentes generadoras de partículas deben ser controladas.

Tabla 1. Clases de limpieza del aire para partículas en el aire en áreas limpias, en condiciones de operación dinámicas, de acuerdo con las normas ISO 14644-1, equivalencia con Fed Std 209e y guías GMP

Concentración máxima de partículas no viables de diámetro $\geq 0.5 \mu\text{m}$ (partículas por m^3 de aire)	Clase ISO	Clase Fed 209E	US Std	Grado EU GMP
35,2	3	1	-	-
352	4	10	-	-
3.520	5	100	A	A
35.200	6	1.000	-	-
352.000	7	10.000	B	B
3.520.000	8	100.000	C	C
35.000.000	9	aire común	-	-

μm = micrómetro; m^3 = metro cúbico.

Nota: US Fed. Standard 209E fue oficialmente cancelado por la Administración General de Servicios del Departamento de Comercio de los EE.UU. el 29 de noviembre de 2001, pero continúa siendo ampliamente utilizado.

El número mínimo de ubicaciones de muestra tomadas dentro de la sala limpia se calcula tomando la raíz cuadrada del área de la sala limpia en metros cuadrados. Este número se debe redondear al número entero más cercano (ISO 14644-1).

Se documenta un cálculo en ISO 14644-1 para determinar el volumen de muestreo mínimo que se debe recolectar en cada ubicación de muestreo.

Cuando el número de ubicaciones muestreadas es mayor que 1 y menor que 10, la media, la desviación estándar y el límite superior de confianza del 95% de las concentraciones promedio de partículas para todas las ubicaciones dentro de la sala limpia deben calcularse para cada tamaño de partícula. Calcular el 95% del límite superior de confianza a menudo resulta ser problemático. El cálculo se evita muestreando más de 9 ubicaciones en la sala limpia o utilizando un contador de partículas que muestre automáticamente el cálculo. Es importante tener en cuenta que las muestras deben tomarse dentro del mismo período de tiempo, es decir, en un día determinado en lugar de durante una semana o un mes.

Si hay ≥ 10 ubicaciones de muestreo o < 2 ubicaciones de muestreo, no se requiere un análisis estadístico. En este caso, se calcula el promedio de las ubicaciones de muestreo para cada tamaño de partícula. Si solo se requiere una ubicación de muestreo, se requiere un mínimo de tres volúmenes de muestra individuales en esa ubicación y se calcula el promedio de las ubicaciones de muestreo para cada tamaño de partícula.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

De acuerdo con la norma ISO 14644-1, la sala limpia ha cumplido con su clasificación si la concentración promedio de partículas en cada ubicación o el límite superior de confianza del 95% está por debajo del límite especificado. Los límites de partículas aceptables para cada clasificación como se detalla en ISO 14644-1 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de partículas en el aire por grado, de acuerdo con las guías EU GMP

Concentración máxima de partículas/m³ de aire igual o mayor al diámetro tabulado $\geq 0.5 \mu\text{m}$ (partículas por)

Grado EU GMP	<u>En reposo</u>		<u>En operación</u>	
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	No definido	No definido

EU guidelines to good manufacturing practices: medicinal products for human and veterinary use. Annex 1 (2008). European Commission's Health and Consumers Directorate-General, European Communities, 2003.

El volumen de la muestra no debe ser inferior a 1 m³ para las áreas de Grado A y B y es preferible en las áreas de Grado C también. Se recomienda utilizar una longitud mínima de tubo de muestra debido a la potencial pérdida de partículas de gran tamaño (5.0 μm) en el tubo de muestra.

Cabe señalar que los resultados de la clasificación de los medicamentos estériles son muy diferentes de aquellos utilizados para el monitoreo ambiental operacional y estos deben ser claramente diferenciados. Un informe exhaustivo que detalla las pruebas de certificación y clasificación de la sala limpia debe ser documentado y suministrado por la empresa de pruebas. Se debe definir un plan de monitoreo ambiental operacional continuo basado en la clase de sala limpia, la naturaleza y los riesgos del producto

fabricado. Se deben mantener registros de todos los resultados del monitoreo continuo por separado del informe de certificación.

El aire extraído de las áreas utilizadas para preparar preparaciones estériles debe conducirse hacia el exterior (por ejemplo, a través de una chimenea). En el caso de la extracción abierta, el volumen de aire aspirado debe ser aproximadamente un 20% mayor que el volumen de extracción de el GSB para garantizar la eliminación completa del aire extraído. Un sistema de escape de aire también es seguro con respecto a las impurezas gaseosas resultantes de citostáticos con presiones de vapor apropiadas, que pueden pasar a través del filtro HEPA. La instalación de etapas de filtro activo que también garantice la separación de impurezas gaseosas es necesaria y útil si no se puede evitar el funcionamiento en modo de recirculación. Si la realización de un sistema de extracción de aire no es posible por razones técnicas, es obligatorio utilizar sistema con dos etapas de filtro HEPA antes de que el aire vuelva a la sala de preparación. Si se opera una campana con aire recirculado, la tasa de cambio de aire (cociente de [volumen de aire extraído de la(s) campana(s) en m³ por hora]/[volumen de aire neto en m³]) no debe exceder un valor de 8.

Una excepción al requisito de un sistema de extracción de aire solo es posible si esto no es razonable o técnicamente imposible, y el aire devuelto se purifica de sustancias cancerígenas. Sin embargo, en el caso de que el aire retorne a la sala de preparación (modo de aire recirculado) sin un sistema de aire de escape, los requisitos se vuelven más extensos en cuanto a tamaño y volumen para la sala de preparación. La velocidad del aire de entrada no debe exceder 0.2 m/s. Ventilación abierta, por ejemplo través de una ventana, está prohibido en un laboratorio de citostáticos con respecto a los requisitos de GMP; cuando se opera una campana de seguridad de citostáticos, esto se

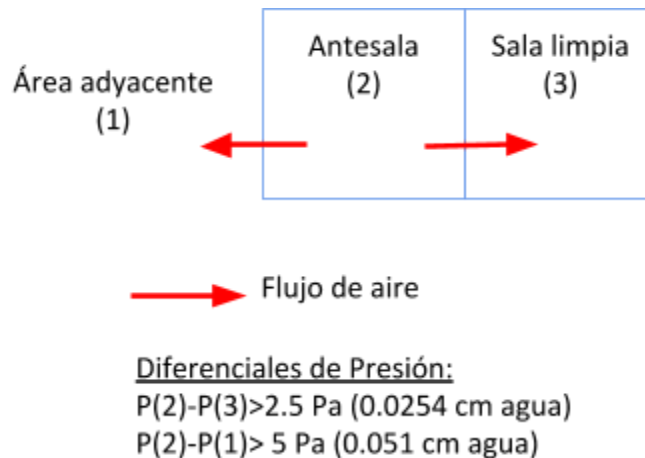
clasificaría como negligencia. Por lo tanto, un sistema de ventilación y aire acondicionado siempre debe incluir una unidad de aire de entrada que lleva aire fresco suficientemente acondicionado y purificado a la habitación sin afectar la capacidad de retención de la cubierta de seguridad. Si se está operando una planta de extracción de aire, se debe ingresar aproximadamente el mismo volumen de aire a la sala que se extrae de ella. El aire de entrada debe contener al menos 40 m³ de aire fresco (aire exterior) por persona y por hora.

Las relaciones de flujo del sistema de ventilación y la campana de seguridad deben coincidir entre sí y ya se tienen en cuenta en la concepción de la habitación. Un prefiltro en la entrada de aire exterior, un filtro en el lado de presión antes de la distribución en la red de ventilación y se debe proporcionar un filtro HEPA tan cerca de la habitación como sea posible para purificar el aire de entrada de un laboratorio de citostáticos.

Por razones higiénicas, el aire debe fluir desde el área estéril a las áreas de la sala de limpieza más bajas para evitar la entrada de gérmenes y partículas. A su vez se exige una presión atmosférica reducida para los laboratorios en los que se utilizan sustancias peligrosas para proteger el medio ambiente de la contaminación originada en el laboratorio. Idealmente, para un laboratorio de citostáticos ambos son obligatorios. De hecho, esto es posible por medio de esclusas de aire. Esta cámara de aire debe tener una presión considerablemente más alta en comparación con el área de preparación y una presión ligeramente más alta en comparación con las otras áreas. Por lo tanto, las sustancias peligrosas no pueden entrar en la cámara de aire y, en particular, no en las habitaciones vecinas y el medio ambiente. Al mismo tiempo, el aumento de la presión en la cámara de aire evita que los gérmenes patógenos y partículas ingresen al área de preparación desde las habitaciones vecinas.

La sala limpia debe mantenerse bajo presión negativa en relación con la antesala. La presión de la sala limpia debe ser de equivalente a una columna de agua de -0.0254 cm en relación con las áreas circundantes (ver Anexo 3. Tabla de equivalencias de presión), para mantener el flujo de aire unidireccional desde la antesala a la sala limpia. La presión en la antesala debe ser positiva. El diferencial de presión debe ser de al menos 0.051 cm de agua (ver Anexo 3. Tabla de equivalencias de presión) relativo a las adyacencias a la antesala. Los diferenciales de presión pueden observarse en la Figura 1.

Figura 1. Diferenciales de presión y dirección del flujo de aire



La calidad del aire ISO Clase 7 debe mantenerse en la sala limpia y en la antesala en condiciones de operación.

El aire de retorno de la sala limpia debe ser ventilado externamente. La temperatura en las habitaciones controladas debe ser inferior o igual a 20 °C, teniendo en cuenta la comodidad de los empleados una vez que se haya puesto toda la vestimenta de la sala limpia (incluido el equipo de protección personal).

La ubicación, dentro de las salas limpias, de las GSB debe ser tal que minimice las turbulencias de aire.

Los sistemas de entrada y salida de aire deben estar perfectamente contruidos y diseñados de modo que, incluso en el peor de los casos, no perjudiquen la capacidad de retención de la campana. Tal sistema de ventilación puede ser diseñado e implementado sólo por ingenieros de ventilación con experiencia.

Personal bien entrenado, debidamente vestido y trabajando bajo procedimientos validados son la mejor protección contra altos números de partículas en el modo operativo.

SISTEMAS DE MONITOREO Y CONTROL DE PARÁMETROS FUNCIONALES

Los sistemas de control que indican la temperatura y la presión diferencial entre las áreas controladas deben colocarse juntos. Los parámetros funcionales requieren una supervisión constante, por lo que los controles deben instalarse donde sea fácil para el personal realizar lecturas frecuentes.

Los sistemas de control deben estar conectados a un sistema de notificación para alertar al personal cuando los parámetros de operación están fuera de los límites predeterminados. Esto permite al personal realizar los ajustes necesarios rápidamente, evitando la contaminación de las áreas controladas y los problemas que pueden surgir, incluida la interrupción del servicio.

Las GSB y los ACAC deben estar conectados a un sistema de notificación para alertar al personal sobre cualquier interrupción no programada o cualquier alerta relacionada con el funcionamiento del dispositivo fuera de los períodos de uso.

Los instrumentos para medir la presión diferencial entre áreas controladas deben calibrarse al menos una vez al año o según lo recomiende el fabricante.

PATRONES DE FLUJO DE MOVIMIENTO

Es recomendable diseñar patrones de flujo claros y conocidos, unidireccionales para el movimiento de materiales, para el movimiento de personal y de documentación. Su análisis permite identificar puntos débiles y considerar el redireccionamiento del flujo para evitar contaminación cruzada y contribuir a la minimización de desechos y emisiones

TRABAJO EN GSB

Es altamente recomendable que el GSB permanezca encendida los 365 días del año. En caso de imposibilidad, la misma se pondrá en marcha por lo menos 30 minutos antes de comenzar a trabajar.

El GSB posee una barrera frontal de aire que protege al operador del producto potencialmente peligroso. Por ello, se debe minimizar los movimientos de brazos dentro del GSB a fin de no interrumpir el flujo de dicha barrera de aire.

La limpieza debe realizarse una vez al mes utilizando detergente no iónico correctamente diluido en agua destilada estéril. Al comenzar y finalizar cada jornada de trabajo se realiza la desinfección con alcohol de 70º . No es recomendable el uso de lámpara ultravioleta.

MANTENIMIENTO DEL EQUIPAMIENTO:

VALIDACIONES Y CERTIFICACIONES

Todos los dispositivos, instrumentos o accesorios relacionados con la composición de preparados estériles peligrosos deben limpiarse y desinfectarse con un detergente

germicida, seguido de un desinfectante estéril como el 70º de alcohol isopropílico. El equipo debe estar hecho de materiales resistentes al daño de productos de limpieza y desinfección.

El funcionamiento de todo el equipamiento, en particular de los gabinetes o aisladores debe ser validado después de su instalación, reubicación, luego de una reparación y periódicamente, por personal especializado y con instrumental certificado. Esto garantizará que el equipo está funcionando adecuadamente y que ni el producto, el operario o el ambiente se encuentran expuestos a algún tipo de riesgo.

En la nueva revisión de la ISO 14644-2, se establece la necesidad de realizar un plan de monitorización para realizar un control/seguimiento del comportamiento de las salas a lo largo del tiempo, de forma que se puedan establecer las pruebas obligatorias y frecuencias para las recalificaciones ambientales basándose en un ejercicio de gestión de los riesgos previo. Ya no existen ensayos obligatorios con frecuencias predefinidas en función de la clase de sala ISO requerida.

Tabla 3. Secuencia de ensayos de calificación de una sala limpia de acuerdo a norma ISO 14644-2

Fase	Objetivo	Ensayos
1. Comprobaciones preliminares	Puesta en marcha.	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad y caudal del aire • Presión diferencial • Integridad de filtros
2. Ensayo de conformidad	Verificar que satisface especificaciones de clasificación.	<ul style="list-style-type: none"> • Conteo de partículas
3. Comprobaciones adicionales	Verificar cumplimiento de especificaciones.	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo aéreo • Recuperación • Inducción/Fuga contenida
4. Otras	Verificar cumplimiento de condiciones de trabajo adecuadas.	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura • Humedad relativa • Ruido • Iluminación

ACERCA DE LOS ENSAYOS DE CALIFICACIÓN

A continuación se incluyen algunos comentarios acerca de los ensayos de calificación recomendados para salas limpias.

El recuento de partículas debe ser realizado por personal capacitado y calificado al menos cada 12 meses como parte de un programa de control de calidad interno para instalaciones y controles de ingeniería primaria de contención (por ejemplo, GSB o ACAC).

El ensayo de velocidad de impulsión y test de volumen miden la velocidad del aire a través del espacio de la zona limpia.

El test de velocidad de ingreso verifica la velocidad promedio con que ingresa el aire al área limpia y calcula el volumen de aire extraído.

El ensayo de flujo aéreo con humo determina si el flujo aéreo a través de todo el perímetro del acceso a la zona de trabajo se dirige hacia adentro, si el flujo aéreo en el área de trabajo se dirige hacia abajo, si cuenta con puntos muertos o reflujos, si el aire ambiental pasa sobre o al lado de la superficie de trabajo y si existe reflujo de aire a través de las juntas de la ventana y sellos laterales. Este test es un indicador de la dirección del aire (no de su velocidad) y detecta puntos de estanquidad y de reflujo.

El test de integridad de filtros HEPA (o test de fugas) determina la integridad de los filtros de impulsión y de extracción de aire, de las cubiertas y marcos de los filtros. . La eficiencia de captura de partículas de diámetro aerodinámico mayor o igual a 0,3 micrómetros se evalúa por medio de una prueba a temperatura con ftalato de dioctilo (FDO). A partir de polvo de FDO se generan, por vaporización y condensación, partículas

de un solo tamaño 0,3 µm de diámetro. Un fotómetro mide la penetración de las partículas en el filtro HEPA por dispersión de la luz.

El ensayo de integridad del GSB se utiliza para comprobar que los plenum, juntas, soldaduras y sellos se encuentran herméticos, y libres de puntos de fuga.

El test eléctrico, descarga a tierra y polaridad: son tests de seguridad para determinar si existe posibilidad de descargas eléctricas.

El test de intensidad lumínica comprueba la intensidad de la iluminación en la zona de trabajo, minimizando la fatiga visual del operador.

El test de vibración y ruidos determina la magnitud de las vibraciones como un parámetro de satisfacción de performance mecánico, minimizando la fatiga del operador.

El test de lámpara UV debe llevarse a cabo periódicamente para asegurar que la energía emitida es la suficiente para matar los microorganismos presentes. Luego de apagar la luz UV, dejar que se enfríe la lámpara, limpiar la superficie de la misma con alcohol etílico 70°. Encender la luz UV 5 minutos y medir la radiación en el centro de la superficie de trabajo: debe ser ≥ 40 microwatts/cm² a 254 nanómetros.

IMPORTANTE: Todos estos tests deben ejecutarse con instrumental certificado.

Los test que se recomiendan, de acuerdo al equipamiento, se detallan en la tabla 4.

Tabla 4. Tests aplicables a cada clase de gabinete de seguridad		
Test	GSB clase II	ACAC
Integridad de GSB	A	A
Test de fugas	Req, anual	Req, anual
Velocidad de ingreso	Req	Req

Velocidad de impulsión	Req	Req
Presión negativa / rango de ventilación	A	Req
Flujo aéreo con humo	Req, anual	Req, anual
Clasificación de área (conteo partículas)	Req, anual	Req, anual
Alarmas y cierres	C, D	Req
Eléctrico	E, D	E, D
Descarga a tierra	D	D
Intensidad de iluminación	E	E
Intensidad UV	C, E	C, E
Nivel de ruido	E	E
Vibración	E	E

Req: requerido durante la certificación. A: Requerido si el GSB es nueva, ha sido movida o los paneles han sido removidos para mantenimiento. C: Si está presente. D: Recomendado por seguridad eléctrica. E: Opcional, a discreción del usuario.

CONTROLES MICROBIOLÓGICOS DE LOS GSB Y ACAC

Hay dos métodos de muestreo de aire: activo y pasivo. Se considera que el muestreo de aire activo es cuantitativo ya que mide el número de organismos viables en un volumen definido (ej. por metro cúbico). Varios tipos de muestreadores de aire activos están disponibles. El muestreo pasivo de aire no se considera cuantitativo. Se realiza colocando una placa de agar expuesta en el área de prueba durante un período de tiempo (no más de 4 horas debido a la desecación del medio de cultivo que puede reducir las tasas de recuperación). El muestreo de aire viable proporciona una instantánea en tiempo del estado microbiológico de la sala limpia en condiciones de operación dinámicas.

Se deben decidir los lugares de muestreo dentro de la sala limpia y las áreas de apoyo para cada tipo de muestreo. Una evaluación del riesgo del proceso en operación dentro

de la sala limpia es vital ya que establecerá las áreas dentro de la sala limpia que representan el mayor riesgo con respecto a la contaminación.

MAPA Y FRECUENCIA DE MUESTREO

Se debe elaborar un mapa de la sala limpia y las salas de apoyo detallando los lugares exactos de muestreo que constituirán el patrón.

Se debe decidir la frecuencia de muestreo para cada tipo de muestreo dentro de las diferentes áreas. En salas limpias de grado más alto, la frecuencia de monitoreo puede ser continua, es decir, durante cada lote o en operaciones críticas. En salas limpias de grados más bajos, el monitoreo puede realizarse mensual, trimestral o semestralmente, dependiendo del riesgo asociado. La Farmacopea Argentina 7^º edición establece que los controles microbiológicos se efectúen como mínimo cada seis meses o inmediatamente después de realizar modificaciones en el área, reparaciones o servicios técnicos de mantenimiento en cabinas de flujo laminar o cualquier otro cambio significativo.

El control microbiológico de los GSB y ACAC se realiza mediante placas de decantación.

Las placas han de colocarse abiertas en número de tres o cuatro distribuidas en distintos sitios sobre la superficie de trabajo, con el mapa y patrón de ubicación registrado. Se deben utilizar placas de Petri expuestas al flujo de aire para detectar los gérmenes que puedan caer por gravedad. El tiempo de exposición es de una hora.

El medio de cultivo a utilizar es tripticasa de soja agar para recuento de heterótrofos totales y Saboureaud glucosado agar para recuento de hongos y levaduras. Las placas

deben estar estériles y se rotularán de acuerdo al patrón de ubicación previamente diseñado.

El funcionamiento del GSB se controlará “en operación” durante la jornada de trabajo en el momento de “condiciones más desfavorables” lo cual se recomienda realizarlo en una jornada de mucho trabajo o al final de la jornada diaria.

Incubar las placas 72 horas a 35 °C y efectuar los recuentos.

VALORES LÍMITES

Se debe detallar un método para establecer niveles de acción y niveles de alerta a fin de monitorizar la limpieza en cuanto a partículas en el aire en las zonas limpias. El nivel de contaminación en el que se requiere la acción correctiva variará según la clasificación de aire ISO deseada. Los siguientes niveles de contaminación requieren acción correctiva.

Muestreo volumétrico del aire de la instalación:

- Áreas ISO Clase 5, umbral de contaminación > 1 UFC / m³ de aire
- Áreas ISO Clase 7, umbral de contaminación > 10 UFC / m³ de aire
- Áreas ISO Clase 8, umbral de contaminación > 100 UFC / m³ de aire
- Áreas ISO Clase 5, umbral de contaminación > 3 UFC / placa
- Áreas ISO Clase 7, contaminación umbral > 5 UFC / placa
- Áreas ISO Clase 8, umbral de contaminación > 100 UFC / placa.

Durante los primeros meses de muestreo debe asegurarse de que las muestras se obtengan con más frecuencia que el intervalo mínimo de 6 meses, para crear una línea de base para la comparación.

Si hay un crecimiento de cualquier partícula viable obtenida a través de muestreo de aire

o muestreo de superficie, se debe identificar el género del microorganismo. Las acciones correctivas y preventivas (por ejemplo, limpieza, desinfección) se basarán en esta información. Se deben analizar los datos obtenidos y las tendencias observadas con respecto a la carga microbiana.

NORMATIVA NACIONAL Y RECOMENDACIONES

INTERNACIONALES

1. Farmacopea Argentina VII Ed. Vol. IV. Capítulo 1025. Buenas Prácticas Para La Manipulación De Medicamentos Citostáticos Endovenosos En Centros Asistenciales. Disponible en http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/farmacopea_vol_iv/index.html#/210/zoomed
2. Preparación Y Fraccionamiento De Medicamentos Estériles. Guías Para Farmacia Hospitalaria. Asociación Argentina De Farmacéuticos de Hospital 2007.
3. QuapoS 4 - Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary. Published by German Society of Oncology Pharmacy (DGOP e.V.) for the European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) as the result of the Conference for Standardisation in Oncology Pharmacy, September 2008 in Luxembourg and the continuing Workshop at the 6th EU NZW-Conference in Hamburg, January 2009.
4. Resolución 641/2000 Ministerio de salud de la nación (MSN). "Normas de organización y funcionamiento de farmacias en establecimientos asistenciales".

5. Resolución 1023/2012 MSN, "Directrices De Organización Y Funcionamiento De Farmacias Hospitalarias De Establecimientos Asistenciales Con Internación".
6. European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) QuapoS 6 Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service Veritaskai 6 · D-21079 Hamburg.
7. EU CMR Category 1A/1B Substances ChemSafetyPro.COM disponible en https://www.chemsafetypro.com/Topics/Restriction/REACH_annex_xvii_restriction_CMV_substance_1A_1B.html
8. United States Pharmacopeial Convention (USP). General chapter <797>: pharmaceutical compounding — sterile preparations. USP 36. Rockville, MD: USP; 2013.
9. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 6 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products disponible en https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPSterilePharmaceuticalProductsTRS961Annex6.pdf?ua=1 Último acceso 19/11/2018.
10. Pan American Health Organization. Safe Handling of Hazardous Chemotherapy Drugs in Limited-Resource Settings. Washington, DC: PAHO, 2013. Disponible en <https://www.paho.org/hq/DNSDocuments/2014/safe-handling-chemotherapy-drugs.pdf> último acceso 24/11/2018.
11. Model Standards for Pharmacy Compounding of Hazardous Sterile Preparations. Approved by the National Association of Pharmacy Regulatory Authorities' (NAPRA) Board of Directors April 2015, published September 2016. Revision November 2016 disponible en

https://napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf último acceso 3/12/2018

12. United States Pharmacopeial Convention (USP). General chapter <800>: hazardous drugs — handling in health care settings. Rockville, MD: USP; 2016. Disponible en <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf> último acceso 28/02/2019.
13. ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners). 2007. Standards of practice: safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract 13:1–81. http://opp.sagepub.com/content/13/3_suppl/1.full.pdf.
14. Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHO) Standards of Practice for Oncology Pharmacy in Canada Version 2 November 2009 disponible en www.cdha.nshealth.ca/system/.../standardsofpracticeforweb.pdf último acceso 19/11/2018.
15. IEST CC012.1. Considerations in Cleanroom Design.
16. European Union Guide to Good Manufacturing Practices (EU GGMP)
17. O'Donoghue K. Chapter 6: Validating and Monitoring the Cleanroom. Handbook for Critical Cleaning: Applications, Processes, and Controls. Disponible en http://www.micromatters.ie/Chapter6_Handbook_Critical_Cleaning.pdf último acceso 8/12/2018
18. Manual de Microbiología aplicada a las Industrias Farmacéutica, Cosmética y de Productos Médicos. Disponible en

<http://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>

último acceso 9/12/2018

19. NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Disponible en <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf> último acceso 9/12/2012

ANEXO 1. GLOSARIO

Acreditación: es el reconocimiento de la conformidad de un organismo de certificación, esto es la "certificación" por el organismo de certificación.

Aislador: es un compartimento de trabajo totalmente cerrado de forma que la zona de trabajo queda completamente aislada. Están dotados de una esclusa para la transferencia de materiales.

Aislador de contención aséptico de composición (compounding aseptic containment isolator, en el presente documento se abrevia ACAC): una forma de aislador específicamente diseñado para preparar ingredientes o preparaciones farmacéuticas, pero también diseñado para brindar protección al trabajador contra la exposición a niveles indeseables de fármaco en el aire a través de los procesos de composición y transferencia de material y para proporcionar un ambiente aséptico para la composición. El intercambio de aire con el ambiente circundante no debe ocurrir a menos que el aire pase primero a través de un sistema de filtro de retención microbiana (mínimo HEPA)

capaz de contener concentraciones en el aire del tamaño físico y el estado de la droga que se está componiendo. Cuando se preparan medicamentos volátiles de quimioterapia peligrosa, el aire de escape del aislador debe eliminarse de manera apropiada mediante la ventilación del edificio adecuadamente diseñada. Un aislador de este tipo puede ser usado como alternativa a un gabinete de seguridad clase II tipo B para preparación fármacos peligrosos.

Área limpia o zona limpia o sala blanca: es un recinto en el que se controlan las propiedades atmosféricas (temperatura, contenido de partículas y microorganismos, presión y flujo de aire, etc.). Se clasifican de acuerdo a cuán “limpio” es el aire. Los parámetros funcionales de la sala limpia se mantienen a un nivel específico. Son sinónimos: sala aséptica, sala estéril, “cleanroom”.

Calificación o cualificación: es la prueba documentada de la idoneidad de los locales y equipos, para cumplir con los requisitos preestablecidos en la documentación de desarrollo. Esto es, comprobar si los equipos e instalaciones junto con la técnica utilizada son adecuados para la finalidad prevista. La calificación es un proceso continuo durante el ciclo de vida de un dispositivo o una instalación e incluye las siguientes fases:

1. Calificación de diseño (design qualification -DQ-): se verifica y documenta si el diseño desarrollado de locales y equipos cumple con todos los requisitos y las especificaciones antes de la construcción.
2. Calificación de la instalación (installation qualification -IQ-): se realiza una vez instalados locales y equipos, en el momento de la entrega y la puesta en servicio. Se documenta la implementación correcta de los requisitos definidos previamente. Ejemplos: calibración (de sondas y transductores), identificación de

filtros y verificación de certificados de integridad del fabricante, identificación de los equipos del sistema de aire, comparación “in situ” de los planos con lo instalado, etc.

3. Calificación operativa (operational qualification -OQ-): verificación documentada periódicamente para verificar el funcionamiento de locales y equipos en actividad rutinaria, es decir comprobar que son capaces de proporcionar las condiciones indicadas en los requerimientos de usuario. Ejemplos: verificación de gradientes de presión entre salas, de temperatura y HR, clasificación de área limpia (contenido de material particulado y , contaminación microbiológica), iluminación, nivel sonoro, verificación del tipo de flujo y de la tasa de renovación del aire, etc.
4. Calificación de rendimiento (performance qualification -PQ-): se constata regularmente para garantizar la calidad continua de las mediciones o productos.

Cambios de aire por hora: recambio total del aire del volumen del recinto.

Certificación: es el procedimiento mediante el cual un organismo da una garantía por escrito, de que un producto, un proceso o un servicio está conforme a los requisitos especificados.

Certificado: es un documento emitido conforme a las reglas de un sistema de certificación, que indica con un nivel suficiente de confianza, que un producto, proceso o servicio debidamente identificado, está conforme a una norma o a otro documento normativo especificado.

Citotóxico: un compuesto farmacológico que es perjudicial o destructivo para las células del cuerpo.

Controles de ingeniería: Dispositivos diseñados para eliminar o reducir la exposición de los trabajadores a peligros químicos, biológicos, radiológicos, ergonómicos o físicos. Los ejemplos incluyen campanas de extracción de laboratorio, bolsas de guantes, agujas de jeringa retráctil, materiales que amortiguan el sonido para reducir los niveles de ruido, enclavamientos de seguridad y protección contra la radiación.

Desactivación: el proceso de tratar un agente químico (como un medicamento peligroso) con otro producto químico, calor, luz ultravioleta u otro agente para crear un agente menos peligroso.

Descontaminación: Inactivación, neutralización o eliminación de agentes tóxicos no infecciosos, generalmente por medios químicos. La limpieza de una superficie no desechable con un detergente y limpiadores desechables también puede ser un método eficaz de descontaminación (eliminación) de agentes no infecciosos.

Dispositivo de transferencia de medicamentos de sistema cerrado (closed-system drug-transfer device CSTD, sus siglas en inglés): un dispositivo de transferencia de medicamentos que prohíbe mecánicamente la transferencia de contaminantes ambientales al sistema y el escape de concentraciones peligrosas de medicamentos o vapores fuera del sistema.

Equipo de protección personal (Personal protective equipment -PPE-): son los artículos tales como guantes, batas, respiradores, gafas protectoras y caretas faciales que protegen a los trabajadores individuales de exposiciones físicas o químicas peligrosas.

Filtro HEPA (high-efficiency particulate air): es un filtro de aire de papel (nuevos diseños de material no tejido) para la remoción de partículas con una eficiencia del 99,97% en la captura de partículas de diámetro aerodinámico mayor o igual a 0,3 micrómetros. Los filtros HEPA, al igual que los ULPA, requieren prefiltración para remover material

particulado grande o para concentraciones de polvo mayores a $0,03 \text{ g/cm}^2$. La prefiltración puede realizarse en varias etapas.

Gabinete de seguridad biológica o de bioseguridad de clase II (biosafety cabinet, en el presente documento se abrevia GSB): es un espacio de trabajo cerrado, con frente abierto y ventilado para trabajar de modo seguro con materiales potencialmente contaminados, que protege al personal, al producto y al ambiente de trabajo. Un gabinete de bioseguridad de Clase II tiene un frente abierto con flujo de aire hacia el interior para la protección del personal, flujo de aire laminar filtrado HEPA vertical hacia abajo que produce un entorno ISO 5 para la protección del producto y aire agotado filtrado para la protección del medio ambiente. El gabinete de bioseguridad de Clase II se define además por el método de manejo de aire contaminado en el gabinete. Se prefiere el escape al aire libre del aire contaminado, ya que algunos medicamentos de quimioterapia peligrosos no son atrapados por los filtros HEPA.

Incidente: suceso relacionado con el trabajo en el cual ocurre o podría haber ocurrido un daño, deterioro de la salud (sin tener en cuenta la gravedad), o una fatalidad.

Medicamentos peligrosos: aquellos que contienen algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un riesgo para la salud del personal sanitario que va a manipularlo. Su peligrosidad está relacionada con su actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica y tóxica sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas, o por tratarse de un nuevo fármaco similar a otros con este tipo de riesgos. En la última publicación de 2016, NIOSH agrupa los medicamentos peligrosos en tres grupos:

- Grupo 1: medicamentos antineoplásicos.

- Grupo 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos uno de los criterios mencionados.

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

International Organization for Standardization (ISO): Organización Internacional de Normalización. Es el organismo que establece y controla las normas internacionales de fabricación para todas las áreas industriales, incluidas las Salas Blancas. El objetivo principal es la estandarización de las normas a nivel internacional. La normativa específica de Salas Blancas es la ISO 14644 y cuenta con distintas partes que tratan diferentes aspectos en relación a las salas limpias:

- ISO 14644-1: Clasificación de la limpieza del aire.
- ISO 14644-2: Especificaciones para los ensayos.
- ISO 14644-3: Métodos de ensayo.
- ISO 14644-4: Diseño, construcción y puesta en marcha.
- ISO 14644-5: Funcionamiento.
- ISO 14644-6: Terminología.
- ISO 14644-7: Dispositivos de separación.
- ISO 14644-8: Contaminación molecular de aire.
- ISO 14644-9: Clasificación de la limpieza de superficies.
- ISO 14644-10: Contaminación química (superficies).
- ISO 14644-12: Clasificación por concentración de nano partículas.

Nivel de alerta: valor límite definido para proporcionar una alerta temprana de una deriva de las condiciones normales. Este nivel debe usarse para prevenir condiciones de nivel de acción.

Nivel de acción: valor límite que cuando se exceda, requerirá intervención inmediata, investigación de la causa raíz y acciones correctivas.

Peligro: condición o característica intrínseca con potencial de causar lesión o enfermedad, deterioro de la salud, daño a la propiedad y/o paralización de un proceso o una combinación de estos.

Riesgo: combinación de la probabilidad de que ocurra un suceso peligroso y la consecuencia de no controlar el peligro (severidad del daño o deterioro de la salud que puede causar el suceso o exposición).

Validación: Pruebas que demuestran la seguridad de que un producto, servicio o sistema satisface las necesidades de los clientes y otros grupos de interés. Se trata de documentar e interpretar los resultados para demostrar que un proceso es reproducible y consistente con los criterios de aceptación especificados.

Verificación: Aplicación de métodos, procedimientos, pruebas etc. Además de la vigilancia o el seguimiento que se le aplicó a esta medida de control, para demostrar que esta se puso en práctica como tal.

Vigilancia: Secuencia planeada de observaciones o actividades, para evaluar o dar seguimiento a una medida de control.

ANEXO 2. EQUIVALENCIAS DE UNIDADES DE PRESIÓN

El pascal (Pa) es la unidad de presión del Sistema Internacional de unidades, nombrada así en honor al físico francés Blaise Pascal. Se define como la presión que ejerce una fuerza de 1 newton sobre una superficie de 1 metro cuadrado normal a la misma.

Equivale a 10^{-5} bar, 10 barias, a $9,86923 \cdot 10^{-6}$ atmósferas y a $101,971621 \cdot 10^{-2}$ centímetros de columna de agua

Tabla 6. Equivalencias de unidades de presión.

Cm de agua	Pa
0,0101972	1,0
0,0254	2,5
0,050986	5,0