

Capítulo General <825> Radiofármacos — Preparación, Preparación Magistral, Dispensación y Reenvasado

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29–may–2020
Fecha Oficial	01–dic–2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento – Decisión del Panel de Apelación

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos de Monografías de Medicamentos Químicos 4 (CHM4) reinstaura la fecha oficial del Capítulo General <825> *Radiofármacos – Preparación, Preparación Magistral, Dispensación y Reenvasado*, después de la resolución de una apelación relacionada con el capítulo.

Después de publicar el Capítulo General <825> el 1° de junio de 2019, con la fecha oficial prevista del 1° de diciembre de 2019, la USP recibió una apelación relacionada con el capítulo, requiriendo el aplazamiento de la fecha oficial original a la espera de la resolución de la apelación.

De conformidad con el proceso formal de apelación establecido en los [Estatutos de la USP](#), el Comité de Expertos responsable (CHM4) trabajó con urgencia para considerar la información planteada en la apelación y emitió una decisión denegando la apelación (ver [Decision on Appeal to USP <825>](#)).

El apelante solicitó una revisión adicional de la apelación por un Panel designado y el Panel finalmente denegó la apelación (ver [Appeals Panel Decisions](#)). Con base en la decisión final del Panel de Apelación, el Comité de Expertos de CHM4 ha decidido cancelar el aplazamiento y establecer la nueva fecha oficial del 1° de diciembre de 2020.

Al oficializarse el Capítulo General <825>, será de carácter informativo a menos que un organismo regulador exija algo distinto. Esto se debe a que las revisiones de los Capítulos Generales <795> y <797>, publicadas el 1° de junio de 2019, que incluyeron referencias cruzadas que habrían hecho que <825> fuese una norma farmacopeica de aplicación obligatoria, fueron remitidas por el Panel de Apelación de la USP. Las versiones oficiales vigentes de <795> y <797> no incluyen referencias cruzadas a <825> (ver [Función y Aplicabilidad del Capítulo General <825> de la USP en Relación con Radiofármacos](#)). La USP continúa fomentando la adopción e implementación tempranas del capítulo con el fin de ayudar a garantizar un ambiente seguro y la protección del personal de cuidados de la salud y otras personas durante la manipulación de radiofármacos.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ravi Ravichandran, Enlace Científico Principal (301-816-8330 o GC825SL@usp.org).

Cambio en la redacción:

⟨825⟩ RADIOFÁRMACOS—PREPARACIÓN, PREPARACIÓN MAGISTRAL, DISPENSACIÓN Y REENVASADO

▲La fecha oficial para este capítulo es el 1 de diciembre de 2020. El Capítulo General USP ⟨825⟩ es para fines informativos y no es una norma farmacopeica de aplicación obligatoria a menos que reguladores y organismos de control especifiquen lo contrario. Para obtener información sobre el alcance, la aplicabilidad prevista y el contexto de implementación para el Capítulo General USP ⟨825⟩, ver Función y Aplicabilidad del Capítulo General ⟨825⟩ de la USP en Relación con Radiofármacos. ▲ (BR 1-dic-2020)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Preparados Radiofarmacéuticos No Estériles

1.2 Preparados Radiofarmacéuticos Estériles

2. CONSIDERACIONES SOBRE SEGURIDAD RADIOLÓGICA

2.1 Tiempo

2.2 Distancia

2.3 Protección

2.4 Control de la Contaminación Radioactiva

3. USO INMEDIATO DE PREPARADOS RADIOFARMACÉUTICOS ESTÉRILES

4. CALIFICACIONES, CAPACITACIÓN E HIGIENE DEL PERSONAL

4.1 Calificaciones Asépticas

4.2 Reevaluación, Recapitación y Recalificación

4.3 Personal Auxiliar

4.4 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Preparaciones de Uso Inmediato

4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos

5. INSTALACIONES Y CONTROLES DE INGENIERÍA

5.1 Diseño de la Instalación y Controles Ambientales

5.2 Creación de Áreas para la Obtención de Condiciones de Fácil Limpieza

5.3 Fuentes de Agua

5.4 Colocación y Movimiento de Materiales

5.5 Áreas Clasificadas

5.6 Procesamiento Aséptico Remoto con Celda para Radioactivos

5.7 Controles Ambientales

6. MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AIRE Y SUPERFICIES

6.1 Requisitos Generales del Monitoreo

6.2 Monitoreo de la Calidad del Aire para Detectar Partículas Viables

6.3 Monitoreo de las Superficies para Detectar Partículas Viables

7. LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN

7.1 Limpieza, Desinfección y Agentes Esporizadas

7.2 Suministros de Limpieza

7.3 Limpieza y Desinfección del CIP

7.4 Desinfección de Suministros para Áreas Clasificadas y SRPA

7.5 Desinfección de Sitios Críticos

7.6 Limpieza y Desinfección de Elementos de Áreas de Cuidado del Paciente

8. ASIGNACIÓN DE FLU

9. DOCUMENTACIÓN

9.1 Registro Maestro de Formulación

9.2 Registros para Preparaciones con Desviaciones Menores/Preparaciones Magistrales

10. PREPARACIÓN

10.1 Preparación según Instrucciones del Fabricante

10.2 Preparación con Desviaciones Menores

10.3 Preparación de Hemoderivados Radiomarcados

10.4 Preparación de Eritrocitos Radiomarcados para Uso Inmediato

11. PREPARACIÓN MAGISTRAL

11.1 Preparación Magistral de Radiofármacos No Estériles

11.2 Preparación Magistral Estéril

11.3 Preparación Magistral Estéril con Fármacos o Componentes No Estériles

12. DISPENSACIÓN

12.1 Dispensación y Radioensayo

- 12.2 Etiquetado
- 12.3 Sistemas de Infusión Directa
- 12.4 Transporte de Generadores entre Instalaciones
- 13. REENVASADO
- 14. GARANTÍA DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD
 - 14.1 Notificación y Retiro de Radiofármacos Dispensados que no Cumplen las Especificaciones
 - 14.2 Gestión de Quejas
 - 14.3 Informes de Eventos Adversos
- GLOSARIO
- APÉNDICES

1. INTRODUCCIÓN

Los preparados radiofarmacéuticos o radiofármacos, según se definen en este capítulo (ver *Glosario*), son un subgrupo de materiales radioactivos (MR) regulados por la U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC, Comisión Nuclear Reglamentaria de los EE.UU.) o una agencia estatal contratada por la NRC. Los radiofármacos son también un subgrupo de medicamentos recetados cuya fabricación y comercialización están reguladas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos). Otras autoridades reguladoras federales (p. ej., Departamento de Transporte) se encargan de ciertas actividades relacionadas con los radiofármacos. Además del cumplimiento con las normas que les correspondan, debe garantizarse que los radiofármacos cumplen también con los estándares descritos en este capítulo. [NOTA—Fuera de EE. UU., los usuarios deben cumplir con las normas equivalentes sobre radiofármacos, según corresponda.]

El objetivo de este capítulo es ofrecer unos estándares mínimos uniformes para los procesos de preparación, preparación magistral, dispensación, y reenvasado de radiofármacos estériles y no estériles para uso humano y veterinario que ocurre como parte de las actividades autorizadas por los estados (p. ej., la práctica farmacéutica y la práctica médica). Estos estándares aplican a todas las actividades de procesamiento de radiofármacos, incluidas aquellas con radionucleidos que emiten un único fotón, un positrón, o una partícula terapéutica. Asimismo, estos estándares aplican a los dispositivos radioactivos intravasculares estériles (p. ej., microesferas radioactivas para braquiterapia intravascular).

Este capítulo no atañe a las siguientes actividades:

- Fabricación de radiofármacos aprobados (p. ej., NDA, ANDA, BLA) en establecimientos de fabricación registrados en la FDA
- Fabricación de radiofármacos como agentes de investigación (p. ej., NFI, RDRC)
- Preparación magistral de radiofármacos en una instalación subcontratada registrada y acorde con la sección 503B de la Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA, Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos)
- Elaboración/preparación magistral de fármacos para tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) no fabricados como medicamentos aprobados (p. ej. NDA, ANDA, BLA), la cual se realiza de conformidad con lo establecido en el capítulo *Fármacos para Tomografía de Emisión de Positrones para Uso en Preparaciones Magistrales, Investigación Clínica y Estudios Científicos* (823)
- Administración de radiofármacos a pacientes

En cada uno de estos escenarios, excepto en el caso de la administración a pacientes, el procesamiento y la manipulación del medicamento tras su liberación también está adentro del alcance de este capítulo.

Este capítulo no aplica en cambio a la preparación de fármacos no radioactivos, incluidos aquellos utilizados como agentes farmacológicos auxiliares para ciertos procedimientos de medicina nuclear. Tales fármacos deben prepararse siguiendo los estándares descritos en *Preparación Magistral—Preparaciones No Estériles* (795) y *Preparación Magistral—Preparaciones Estériles* (797).

Este capítulo aplica a todos los contextos de trabajo en los que se preparan, elaboran mediante preparación magistral, dispensan o reenvasan radiofármacos. Estos contextos de trabajo consisten en farmacias nucleares autorizadas por los estados, instalaciones federales de farmacia nuclear, y otras instalaciones para el cuidado de la salud incluidos, entre otros, los departamentos de medicina nuclear de hospitales y clínicas, las clínicas de cardiología nuclear (móviles o con establecimiento fijo), y otras clínicas especializadas.

Este capítulo aplica a todas las personas que preparan, elaboran mediante preparación magistral, dispensan o reenvasan radiofármacos. Las personas a quienes aplican estos estándares son farmacéuticos nucleares autorizados (ANP, por sus siglas en inglés) y médicos catalogados como usuarios autorizados (AU, por sus siglas en inglés), así como los trabajadores bajo su supervisión. Esto incluye, entre otros, a estudiantes de farmacia, técnicos de farmacia nuclear, técnicos y estudiantes de medicina nuclear, médicos residentes y estudiantes en capacitación.

Las autoridades reguladoras federales y estatales en materia de radiación estadounidenses exigen que se limite la exposición a la radiación del personal que manipula radiofármacos, hecho que hace necesario aplicar provisiones especiales para la protección radiológica. Los principios de seguridad radiológica regulan el tiempo, la distancia, la protección, y el control de contaminación radioactiva. Asimismo, el uso de dispositivos de detección y medición de la radiación es un componente necesario para los procedimientos de manipulación de radiofármacos. En muchos escenarios en los que se manipulan radiofármacos no es posible seguir estrictamente todas las prácticas de manipulación aséptica habituales. En consecuencia, es necesario lograr un equilibrio entre las prácticas de manipulación aséptica (seguridad del paciente) y las prácticas de protección radiológica (seguridad del personal). En este capítulo se describen estrategias apropiadas para poder garantizar que se mantiene la seguridad del paciente a la vez que la de los trabajadores que están realizando estas actividades. Debido a que los radiofármacos representan una clase única de medicamentos recetados, el uso de tecnologías, técnicas, materiales, y procedimientos distintos de los descritos en este capítulo no está prohibido mientras se documente que son equivalentes o superiores a los aquí descritos.

1.1 Preparados Radiofarmacéuticos No Estériles

Las cápsulas orales y las soluciones orales son ejemplos de radiofármacos no estériles. Para productos de fabricación convencional o para preparaciones magistrales obtenidas de instalaciones subcontratadas registradas según la 503B, la dispensación puede efectuarse según se describe en 12. *Dispensación*. En cuanto a las preparaciones o preparaciones magistrales, éstas deben cumplir los estándares aplicables de identidad, calidad, y pureza según se describa en el etiquetado del fabricante, en monografías *USP*, o en otras fuentes apropiadas (p. ej., material documentado de fuentes de referencia con revisión por pares). Estas preparaciones pueden dispensarse según se indica en este capítulo.

1.2 Preparados Radiofarmacéuticos Estériles

Algunos ejemplos de radiofármacos estériles son los productos inyectables (p. ej., por vía intravenosa, intratecal, intraperitoneal, subcutánea, e intradérmica), las inhalaciones, los preparados oftálmicos y las instilaciones en órganos. Para productos de comercialización convencional, ver 12. *Dispensación*. En cuanto a las preparaciones o preparaciones magistrales, éstas deben cumplir los estándares aplicables de identidad, calidad, y pureza. Las preparaciones magistrales con uno o varios componentes no estériles deben someterse a un procedimiento de esterilización (p. ej., filtración con prueba del punto de burbuja) antes de su dispensación. Las preparaciones magistrales inyectables con uno o varios componentes que no estén certificados como libre de pirógenos deben someterse a una prueba de endotoxinas bacterianas según se define en *Prueba de Endotoxinas Bacterianas* (85) antes de su dispensación.

El factor más importante para mantener la esterilidad es evitar la contaminación por contacto. Limpiar el septo del vial con un paño y alcohol isopropílico (IPA, por sus siglas en inglés) estéril al 70% antes de perforarlo con la aguja por primera vez. Si se vuelve a cerrar la tapa del protector del vial, debe desinfectarse de nuevo el septo con alcohol isopropílico estéril al 70% antes de volver a perforarlo con una aguja. Algunos protectores de viales están contruidos de forma que el septo del vial está en una hendidura y es de difícil acceso. Un método de desinfección del septo del vial para este tipo de protectores es usar unas pinzas en ángulo recto para sostener un paño con alcohol isopropílico estéril al 70% y aplicarlo directamente sobre el septo del vial. También se sabe que este tipo de protectores de viales alteran el primer aire que está en contacto con el septo del vial en determinadas condiciones de manipulación. Limpiar el septo con un paño y alcohol isopropílico estéril al 70% frecuentemente cuando se esté perforando el vial en diversas ocasiones (p. ej., al retirar varias dosis individuales de un envase multidosis).

2. CONSIDERACIONES SOBRE SEGURIDAD RADIOLÓGICA

La manipulación de radiofármacos requiere que se cumplan los requisitos de la agencia reguladora sobre radiación para la seguridad de los trabajadores. Esto incluye compromisos de autorización para mantener todos los niveles de exposición de los trabajadores implicados tan bajos como sea razonablemente posible (ALARA, por sus siglas en inglés). Los principios de seguridad radiológica regulan el tiempo, la distancia, la protección, y el control de contaminación. Por otro lado, también es necesario utilizar dispositivos de detección y medición de radiación. Es necesario lograr un equilibrio entre las prácticas de manipulación aséptica y las consideraciones sobre seguridad radiológica, teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- Conocimiento, capacitación, experiencia, y criterio profesional relacionado con el tipo, la abundancia, y la energía de las emisiones radioactivas
- Cantidad de radioactividad, volumen, pasos de manipulación, y cronograma
- Otros factores, variables entre casos

2.1 Tiempo

La exposición del personal a la radiación es directamente proporcional a la cantidad de radiación manipulada y al tiempo de manipulación del MR; minimizar el tiempo de manipulación minimizará la exposición a la radiación. El personal que manipula radiofármacos puede trabajar rápido de forma controlada y segura, incluidos los movimientos múltiples de manos dentro y fuera del control de ingeniería primario (CIP) ISO Clase 5 durante los procesos asépticos.

2.2 Distancia

La exposición a la radiación sigue la ley de la inversa del cuadrado de la distancia: aumentar la distancia entre el operador y el MR disminuirá su exposición a la radiación por el cuadrado de la distancia. El personal encargado de manipular los radiofármacos puede utilizar técnicas para aumentar la distancia como por ejemplo el uso de herramientas de manipulación remotas, incluido dentro de un CIP ISO Clase 5.

2.3 Protección

La exposición del personal a la radiación disminuye con el uso de materiales protectores o blindaje. Así pues, el personal encargado de manipular radiofármacos puede utilizar diversos materiales protectores (p. ej., plomo, tungsteno) en varias configuraciones. Normalmente se requiere usar blindaje o protectores como un bloque en L, o protectores de torso, viales y jeringas durante todo el proceso de manipulación de radiofármacos, incluido dentro de un CIP ISO Clase 5.

2.4 Control de la Contaminación Radioactiva

La contaminación procedente del MR (p. ej., derramamientos, goteos, espráis, volatilidad) es una cuestión importante en la protección contra la radiación. Por lo tanto, el personal encargado de manipular radiofármacos puede utilizar diversas técnicas y materiales para minimizar la contaminación radioactiva. Por ejemplo, los contenidos de un envase se mantienen a presión neutral o negativa porque la presión positiva en un envase es una causa común de contaminación radioactiva. Suelen usarse materiales absorbentes desechables (paños, almohadillas) para contener este tipo de contaminación radioactiva y, cuando se utilizan en un CIP ISO Clase 5, dichos materiales deben estar limpios y desprender poca pelusa. El flujo de aire vertical, en lugar de horizontal, se utiliza en los CIP para controlar la contaminación. Algunos dispositivos de prevención de heridas por punción de aguja pueden suponer un riesgo de radiación para los trabajadores, de modo que, si se puede anticipar razonablemente que habrá exposición a sangre u otro material que pudiera ser infeccioso, deben implementarse políticas para la manipulación de objetos punzantes radioactivos y con riesgo biológico que minimicen la contaminación.

DETECTORES Y DISPOSITIVOS DE MEDICIÓN DE RADIACIÓN

Los radiofármacos requieren que se realicen mediciones con un dispositivo de medición de radiación adecuado (p. ej., un calibrador de dosis). Estos dispositivos y el resto de equipo necesario (p. ej., monitores, escáner de códigos de barra, impresora de etiquetas) pueden ubicarse dentro de un CIP ISO Clase 5, siempre que se minimicen las alteraciones del flujo de aire.

Según indican los requisitos de autorización del MR, el personal debe usar dosímetros de cuerpo y, si se requiere, de extremidades (p. ej., un anillo en un dedo) para la monitorización a largo plazo de la exposición del personal a la radiación. El dosímetro corporal debe llevarse debajo de la bata. El dosímetro de las extremidades debe llevarse debajo de los guantes y no debe interferir con el ajuste adecuado de los guantes.

3. USO INMEDIATO DE PREPARADOS RADIOFARMACÉUTICOS ESTÉRILES

La preparación y dispensación de preparados radiofarmacéuticos estériles en un contexto de atención médica puede considerarse una práctica de uso inmediato. La siguiente lista presenta los requisitos de manipulación apropiados para el uso inmediato de radiofármacos estériles destinados a un único paciente en un ambiente que no disponga de controles de ingeniería primarios (CIP) ni secundarios (CIS). Debido a la ausencia de controles de ingeniería, deben seguirse técnicas asépticas estrictas y respetarse fechas límite de uso (FLU) limitadas.

- Debe tratarse de un ambiente apropiado para la preparación (incluyendo desviaciones menores) y/o dispensación para un único paciente como máximo.
- Los componentes de la preparación (incluidas las preparaciones con desviaciones menores) deben ser medicamentos estériles de fabricación convencional (p. ej., NDA, ANDA).
- Se permite la dispensación de medicamentos producidos siguiendo un protocolo NFI o RDRC aprobado.
- Se permite realizar manipulaciones para dosis unitarias (p. ej., disminuir la dosis, cambios de aguja) o para dispensar el producto a un único paciente (p. ej., extraer una dosis).
- Los radiofármacos deben administrarse antes de pasada 1 hora de haber perforado por primera vez el envase o de que se haya expuesto alguna parte crítica del equipo (p. ej., punta de la jeringa, cono conector de aguja, o aguja) al aire ambiental, lo que ocurra primero.
- Deben desecharse todos los componentes implicados (p. ej., jeringa o vial de pertecnetato de sodio Tc-99m, vial final preparado del kit radiofarmacéutico, vial de diluyente) antes de pasada 1 hora de haber perforado el envase o tras la administración a un único paciente, lo que ocurra primero.
- Pueden efectuarse combinaciones de dosis (combinar dosis de dos o más jeringas para obtener la dosis necesaria para un paciente) cuando son para uso inmediato. Debe desecharse cualquier actividad residual que quede y no puede ser utilizada para ningún otro paciente.
- Seguir las indicaciones sobre higiene de manos y uso de vestimenta presentadas en *4.4 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Preparaciones de Uso Inmediato*.
- Seguir las indicaciones de *10.4 Preparación de Eritrocitos Radiomarcados para Uso Inmediato* para la marcación de eritrocitos.
- Seguir las indicaciones de *12.2 Etiquetado* para el etiquetado.
- El área para la preparación estéril y/o la dispensación debe estar funcionalmente separada del área de preparación magistral no estéril (p. ej., radiomarcación de comida) durante el tiempo de uso.
- No se requiere un área segregada para procesamiento de radiofármacos (SRPA, por sus siglas en inglés), un área clasificada, ni un CIP.
- El número de pasos o perforaciones no está limitado.
- No se requiere que el personal complete las calificaciones asépticas según se detallan en *4.1 Calificaciones Asépticas* (p. ej., capacitación en técnica aséptica con evaluación documentada, desafíos de llenado de medios, prueba de las puntas de los dedos enguantados).
- Si bien el hecho de añadir un fármaco de fabricación comercial estéril y no radioactivo (p. ej., lidocaína) a una dosis unitaria se suele considerar una preparación magistral, este proceso está permitido cuando es para un uso inmediato siempre y cuando se cumplan todos los puntos arriba indicados.
- No pueden realizarse particiones de dosis (partir una dosis unitaria para administrarla a más de un paciente) en preparaciones de uso inmediato; de hacerlas, las particiones deben llevarse a cabo en un CIP ISO Clase 5 dentro de un SRPA o de una zona amortiguadora de calidad ISO Clase 8 o superior.

4. CALIFICACIONES, CAPACITACIÓN E HIGIENE DEL PERSONAL

El personal debe recibir capacitación para trabajar con radiofármacos de acuerdo con las políticas y los procedimientos operativos estándares (POE) autorizados por un ANP o un médico AU. Estos trabajadores (p. ej. técnicos de medicina nuclear o técnicos de farmacia nuclear) deben seguir estos POE y políticas del ANP o el médico AU y trabajar bajo su supervisión. Según proceda, esto debe incluir capacitación sobre agentes patógenos transmitidos por contacto sanguíneo.

Las personas que entren en un área de preparación magistral deben ir correctamente vestidas y deben mantener una correcta higiene personal para minimizar el riesgo de contaminación del ambiente y/o los radiofármacos. Asimismo, aquellas en un estado que pueda suponer un mayor potencial de contaminación del radiofármaco o el ambiente con microorganismos (p. ej., erupciones, quemaduras del sol, tatuajes recientes, úlceras exudantes, conjuntivitis, o infecciones respiratorias activas) deben informar de ello a su supervisor, quien será responsable de evaluar si debe excluirse a dicha persona del trabajo en zonas de procesamiento estéril hasta que se haya restablecido su situación.

4.1 Calificaciones Asépticas

El personal debe demostrar su competencia, según corresponda por su función laboral, antes de llevar a cabo tareas asépticas radiofarmacéuticas que van más allá del uso inmediato. Las pruebas de calificación pueden realizarse en otro lugar si todos los POE son idénticos para la función laboral correspondiente. Dicho proceso deberá superarse y documentarse al principio, y repetirse después según los intervalos descritos más adelante en *Cronograma de Reevaluación y Recualificación* bajo la supervisión de una persona designada; las calificaciones deberán incluir:

- Capacitación en la técnica aséptica con una evaluación documentada (escrita o electrónica)
- Uso de la vestimenta e higiene de las manos, según se defina en POE y políticas
- Limpieza y desinfección de los CIP
- Muestreo de las puntas de los dedos enguantados
- Prueba de llenado de medios

MUESTREO DE LAS PUNTAS DE LOS DEDOS ENGUANTADOS

Es necesario que el personal que entra y realiza tareas (p. ej., manipulaciones asépticas, limpieza del CIP) en un CIP ISO Clase 5 utilice la vestimenta adecuada, incluidos los guantes estériles. El personal que realice dichas funciones debe demostrar que domina este proceso. El muestreo de las puntas de los dedos enguantados debe realizarse al principio en ambas manos inmediatamente después de la higiene de manos y la colocación de la vestimenta. Se considera exitoso el muestreo inicial de las puntas de los dedos enguantados si se obtienen cero unidades formadoras de colonias (ufc) y el del muestreo posterior de las puntas de los dedos después del llenado de medios si se obtiene ≤ 3 ufc (total de ambas manos).

- Para el muestreo de las puntas de los dedos enguantados deben utilizarse placas de contacto u otros dispositivos (p. ej., placas, paletas, o portaobjetos) con agar de crecimiento microbiano general [p. ej., medio de digerido de caseína y soja agar tripticosa de soja (TSA, por sus siglas en inglés)] suplementado con aditivos neutralizantes (p. ej., lecitina y polisorbato 80), puesto que éste favorece el crecimiento bacteriano y fúngico.
- Los guantes no se deben desinfectar inmediatamente antes de tocar el dispositivo de muestreo ya que podría generarse un resultado falso negativo.
- Utilizando un dispositivo de muestreo distinto para cada mano, recoger muestras de los dedos y del pulgar enguantados, de ambas manos haciendo rodar las yemas de los dedos sobre la superficie de agar.
- Las placas deben incubarse en una estufa incubadora a una temperatura de 30°–35° durante un mínimo de 48 horas y posteriormente a 20°–25° durante un mínimo de 5 días más.

PRUEBA DE LLENADO DE MEDIOS

La prueba de llenado de medios es necesaria para todo el personal que prepara, elabora mediante preparación magistral, dispensa, y reenvasa radiofármacos estériles. Esta prueba debe reflejar las manipulaciones reales que llevarán a cabo los trabajadores y debe simular las situaciones más difíciles o extremas con las que se encontrarán durante el desempeño de sus funciones.

- Deben documentarse las pruebas de llenado de medios según esté definido en los POE y las políticas de la instalación.
- Las pruebas de llenado de medios deben realizarse al final de una sesión de trabajo en el CIP.
- Las pruebas de llenado de medios deben realizarse con una fuente comercial de medio de digerido de caseína y soja. El personal que realice actividades de procesamiento entre dos fases estériles debe empezar con medios estériles. Aquellos que elaboren preparaciones magistrales de fase no estéril a fase estéril deben utilizar polvo de digerido de caseína y soja no estéril para preparar una solución. Disolver el medio de digerido de caseína y soja no estéril disponible comercialmente en agua no bacteriostática para preparar una solución no estéril al 3%. Manipular de manera que se simulen las actividades de preparación magistral de fase no estéril a fase estéril. Preparar por lo menos 1 envase a modo de control positivo para demostrar que se promueve el crecimiento, el cual se evidencia por una turbidez visible después de la incubación.
- El certificado de análisis (CoA, por sus siglas en inglés) debe incluir la documentación sobre las pruebas de promoción del crecimiento de cada lote de medio utilizado.
- Una vez finalizada la simulación del llenado de medios y llenados los envases finales con el medio de prueba, incubarlos en una estufa incubadora durante 7 días a 20°–25° y posteriormente durante 7 días a 30°–35° para detectar un amplio espectro de microorganismos. Si el medio desarrolla una turbidez visible u otras manifestaciones visuales de crecimiento

en una o más unidades de envase-cierre durante o antes de pasados 14 días, significará que no se ha cumplido con la prueba.

- En caso de incumplimiento, deben documentarse los resultados de la evaluación y de las acciones correctivas; debe conservarse esta documentación a modo de registro y evaluación a largo plazo de la competencia del personal. La documentación debe incluir por lo menos el nombre de la persona evaluada, la fecha/hora de evaluación, los medios y componentes utilizados indicando el fabricante, la fecha de caducidad y el número de lote, la temperatura de partida de todos los intervalos de incubación, las fechas de incubación, y los resultados.

4.2 Reevaluación, Recapitación y Recalificación

RECALIFICACIÓN TRAS NO CUMPLIR LAS PRUEBAS

El personal que no cumpla con la supervisión visual de la higiene de manos, el uso de la vestimenta, y la técnica aséptica, el muestreo de las puntas de los dedos enguantados, o la prueba de llenado de medios debe cumplir con las reevaluaciones en las áreas deficientes antes de poder volver a procesar preparaciones estériles. Todos los incumplimientos, las recapitaciones y las reevaluaciones deben quedar documentadas.

PROGRAMA DE RECALIFICACIÓN

El personal debe cumplir con éxito una recalificación de las competencias principales indicadas en 4.1 *Calificaciones Asépticas*. La finalización con éxito se demuestra por medio de observaciones, pruebas escritas y la demostración del dominio de las habilidades prácticas.

CRONOGRAMA DE REEVALUACIÓN Y RECALIFICACIÓN

Supervisión visual: Los trabajadores deben ser observados mientras efectúan los procedimientos de higiene de manos, los POE de uso de vestimenta, y las técnicas asépticas; la prueba se debe repetir por lo menos una vez cada 12 meses.

Muestreo de las puntas de los dedos enguantados: Los trabajadores deben someterse a un muestreo de las puntas de los dedos en 3 ocasiones al principio y, después, una vez cada 12 meses (junto con una prueba de llenado de medios).

Prueba de llenado de medios: Tras la calificación inicial, todo el personal que participe en el procesamiento de radiofármacos debe someterse a una prueba de llenado de medios por lo menos una vez cada 12 meses (junto con un muestreo de las puntas de los dedos enguantados).

Limpieza y desinfección: El personal debe someterse a una nueva capacitación y calificación sobre la limpieza y desinfección de áreas de procesamiento estériles cada 12 meses o siempre que se realicen cambios en los POE sobre limpieza y desinfección, lo que ocurra primero.

Después de un periodo de tiempo sin procesar radiofármacos estériles: El personal que no haya realizado tareas de procesamiento de radiofármacos desde hace más de 6 meses debe volver a ser calificado en todas las competencias principales antes de volver a las tareas.

Preparación magistral estéril con fármacos o componentes no estériles: El personal que realice preparaciones magistrales estériles con fármacos o componentes no estériles (ver 11.3 *Preparación Magistral Estéril con Fármacos o Componentes No Estériles*) debe volver a ser calificado en todas las competencias principales cada 6 meses.

4.3 Personal Auxiliar

El personal que esté autorizado a estar dentro de las áreas de procesamiento estéril pero que no manipule preparaciones estériles no está obligado a realizar la capacitación sobre la prueba de llenado de medios pero debe completar el resto de las capacitaciones y pruebas. El resto del personal o los visitantes (p. ej., auditores, reguladores, estudiantes observadores) deben cumplir con los POE de vestimenta y guantes pero no necesitan demostrar su competencia.

4.4 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Preparaciones de Uso Inmediato

Los radiofármacos pueden prepararse y suministrarse como preparaciones de uso inmediato. En tal caso, deben tomarse precauciones en la higiene del personal, incluidas las siguientes:

- Higiene de manos: Lavarse las manos y los brazos hasta el codo con agua y jabón o utilizando una solución a base de alcohol para la limpieza de manos durante el tiempo que se indique en las políticas de la institución para reducir la biocarga de las manos.
- Uso de Vestimenta: Inmediatamente tras la higiene de manos, vestir una bata que no haya estado expuesta al paciente o a la zona de cuidados médicos y, a continuación, colocarse guantes estériles o guantes desechables no estériles y desinfectarlos con alcohol isopropílico estéril al 70%. [NOTA—Debe utilizarse una bata de laboratorio distinta para atender al paciente y para las preparaciones radiofarmacéuticas.]

4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos

En situaciones que impliquen reenvasado, dispensación, preparación, preparación con desviaciones menores, o preparación magistral de radiofármacos estériles en un CIP ISO Clase 5, el personal debe tomar las siguientes precauciones de higiene:

- Antes de entrar en un SRPA o una zona amortiguadora, quitarse los atuendos personales exteriores (p. ej., bandanas, abrigos, sombreros, chaquetas, suéteres, chalecos); todos los cosméticos; todas las joyas de manos, muñecas y otras partes expuestas, piercings incluidos, que puedan interferir con la eficacia de la vestimenta (p. ej., ajuste de guantes, puños de las mangas y protección ocular). Está prohibido utilizar productos para las uñas (p. ej., laca de uñas, uñas artificiales, extensiones). Las uñas naturales se deben mantener limpias y recortadas. Quitarse audífonos y auriculares. El uso de dosímetros de radiación está permitido, según requiera la licencia para MR.
- No entrar dispositivos electrónicos que no sean necesarios para la elaboración de preparaciones magistrales u otras tareas necesarias.
- Inmediatamente antes de entrar en el SRPA o la zona amortiguadora, eliminar la suciedad visible presente debajo de las uñas bajo un chorro de agua caliente utilizando un limpiador de uñas desechable. Lavarse las manos y los brazos hasta el codo con agua y jabón durante por lo menos 30 segundos y después secarse las manos utilizando toallas que desprendan poca pelusa. De forma alternativa, pueden lavarse las manos después de colocarse el cubrecalzado, el gorro y la máscara facial, según se describe a continuación.
- Colocarse las siguientes piezas de vestimenta (cubrecalzado, gorro, máscara para vello facial, máscara facial) en un orden que elimine el mayor riesgo de contaminación, según se defina en las POE de la instalación.
- Si todavía no se ha hecho, eliminar la suciedad visible presente debajo de las uñas bajo un chorro de agua caliente utilizando un limpiador de uñas desechable. A continuación, lavarse las manos y los brazos hasta el codo con agua y jabón durante por lo menos 30 segundos y después secarse las manos utilizando toallas de poca pelusa. No está permitido el uso de secadores de manos electrónicos.
- Una vez lavadas las manos, realizar la antisepsia de manos utilizando una solución a base de alcohol para la limpieza de manos.
- A continuación, vestirse con una bata con mangas que no desprenda pelusas, que ajuste de manera cómoda alrededor de las muñecas y que cierre en el cuello. Es preferible el uso de batas desechables. Si se utilizan batas reutilizables, debe utilizarse una bata limpia cada día.
- Después, colocarse guantes estériles sin talco siguiendo una técnica aséptica. Los guantes deben cubrir completamente y de forma ajustada los extremos de los puños de la bata de modo que la piel de las muñecas y la parte contigua de la mano esté totalmente cubierta.
- Dado que es posible que los guantes no permanezcan estériles tras tocar o manipular materiales potencialmente no estériles, el personal debe lavarse las manos enguantadas con alcohol isopropílico estéril al 70% de forma periódica según estime el riesgo de contaminación radioactiva.
- Inspeccionar de forma rutinaria los guantes que se están utilizando para comprobar que no presentan agujeros, perforaciones, contaminación radioactiva, o rasgones. En caso de detectar un defecto, contaminación radioactiva, o un mal funcionamiento, quitarse inmediatamente los guantes, repetir la limpieza antiséptica de manos con una solución a base de alcohol para la limpieza de manos, y colocarse unos guantes estériles nuevos.
- La contaminación por contacto directo por parte del personal es la fuente más común de microorganismos, por lo que el personal debe evitar la contaminación por contacto del septo del envase, las agujas, la jeringa y los conos conectores de agujas, así como otros sitios críticos.

Cada vez que el personal abandone la zona amortiguadora o el SRPA, los cubrecalzados, gorros, máscaras faciales y guantes utilizados deben desecharse correctamente y se deben utilizar nuevos al entrar nuevamente a estas áreas. Las batas se pueden volver a utilizar durante el mismo turno si se han guardado en un área clasificada o en un SRPA o inmediatamente fuera de éste que minimice la contaminación (p. ej., lejos de lavabos).

5. INSTALACIONES Y CONTROLES DE INGENIERÍA

5.1 Diseño de la Instalación y Controles Ambientales

Además, para minimizar la contaminación transportada por el aire, las instalaciones de radiofármacos estériles deben estar diseñadas y controladas para ofrecer un ambiente de trabajo cómodo y bien iluminado (ver *Ambientes Físicos que Favorecen el Uso Seguro de los Medicamentos* (1066)). Las áreas clasificadas y las SRPA se deben mantener continuamente a una temperatura de 25° o menor y a una humedad relativa (HR) inferior al 60% para minimizar el riesgo de proliferación microbiana y ofrecer condiciones adecuadas para que el personal pueda trabajar cómodamente con la vestimenta requerida. La temperatura y la humedad de las áreas clasificadas se deben supervisar cada día que se utilicen, ya sea manualmente o con un dispositivo de registro continuo. Los resultados de las lecturas de temperatura y humedad deben ser documentados por lo menos una vez al día o almacenados en el dispositivo de registro continuo; la información recogida debe ser fácil de acceder. Las lecturas de temperatura y humedad se deben revisar según se describa en los POE de la instalación. No deben utilizarse humidificadores/deshumidificadores ni aires acondicionados de pie dentro del área clasificada ni el SRPA. Se debe revisar la exactitud de los dispositivos de supervisión de temperatura y humedad por lo menos cada 12 meses o según indique el fabricante.

La persona designada es responsable de garantizar que todas las áreas relacionadas con los procesos radiofarmacéuticos estériles cumplen con el estándar de calidad del aire clasificado apropiado para las actividades que se llevan a cabo en cada área. Asimismo, debe garantizar que la ubicación, el funcionamiento, el mantenimiento, el monitoreo y la certificación de los CIP ISO Clase 5 son los correctos para disponer de la calidad del aire apropiada.

TIPOS DE CONTROLES DE INGENIERÍA SECUNDARIOS Y DE DISEÑO

Debido a la interdependencia de las distintas salas o áreas que componen una instalación de procesamiento de radiofármacos, es esencial definir y controlar las interacciones dinámicas permitidas entre áreas. A la hora de diseñar las puertas, cabe tener en

cuenta la ubicación de los cierres de las puertas, la superficie de las puertas, y el movimiento de las puertas, elementos todos ellos que pueden afectar al flujo de aire. No deben utilizarse superficies anticontaminación en áreas con clasificación ISO.

El CIP debe estar situado en un CIS, el cual puede ser una zona amortiguadora con clasificación ISO y antesala o un SRPA, de forma que se minimicen las condiciones que podrían aumentar el riesgo de contaminación microbiana. Por ejemplo, las corrientes de aire fuertes procedentes de puertas abiertas, el tráfico del personal, o los flujos de aire de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés) pueden alterar el flujo de aire unidireccional de un CIP de frente abierto como por ejemplo las cabinas de flujo laminar (CFL) o las cabinas de seguridad biológica (CSB). La antesala y la zona amortiguadora de clasificación ISO deben estar separadas de las áreas no clasificadas circundantes de la instalación mediante paredes y puertas fijas. Deben aplicarse diseños y controles para minimizar el flujo de aire de menor calidad que entra en las áreas más controladas. El aire suministrado a las áreas clasificadas debe introducirse a través de filtros HEPA situados en el cielo raso. El retorno de aire debe estar colocado en la parte inferior de la pared a menos que un estudio visual de humo demuestre la ausencia de flujo de aire estancado en el que pudieran acumularse partículas. Debe repetirse un estudio de humo del CIP siempre que se cambie la ubicación del CIP dentro del área. Las áreas clasificadas deben estar equipadas con un sistema de monitoreo de la presión diferencial. La antesala debe contar con una línea de demarcación para separar el lado limpio del lado menos limpio. El lado menos limpio se utiliza para entrar a la antesala y el lado limpio es la parte más cercana a la zona amortiguadora. Debe colocarse la vestimenta requerida antes de cruzar la línea de demarcación (ver 4. *Calificaciones, Capacitación e Higiene del Personal*).

Un CIP puede estar ubicado en un área no clasificada, sin una antesala ni zona amortiguadora. Este tipo de diseño se denomina SRPA. Las SRPA están destinadas únicamente a la preparación de radiofármacos estériles, la preparación con desviaciones menores, la dispensación y el reenvasado. Si el SRPA cumple con las especificaciones de recuento total de partículas en el aire de la ISO Clase 8, también puede usarse para almacenar y eluir generadores de radionucleidos de infusión indirecta (p. ej., Tc-99m). El SRPA debe estar situada alejada de ventanas que no estén selladas, de puertas que conecten con el exterior, y del flujo de tráfico, elementos éstos que pueden afectar de forma negativa a la calidad de aire del CIP. El impacto de las actividades que vayan a realizarse alrededor o junto al SRPA debe tenerse en cuenta cuidadosamente a la hora de diseñar este tipo de áreas. Los límites del SRPA deben señalizarse con un perímetro visible. El acceso al SRPA debe estar restringido al personal autorizado y los materiales necesarios. El SRPA no debe estar ubicado junto a sitios que supongan retos para el control ambiental.

También es esencial controlar los materiales (p. ej., suministros y equipo) al moverlos desde áreas clasificadas de menor calidad a áreas con mayor calidad (p. ej., de una antesala ISO Clase 8 a una zona amortiguadora ISO Clase 7 y de allí a un CIP ISO Clase 5) para prevenir la entrada de contaminantes. Pueden utilizarse esclusas de aire y puertas con enclavamiento (interlocking) para facilitar un mejor control del flujo de aire entre áreas de distinta clasificación ISO (p. ej., entre la zona amortiguadora y la antesala), o entre un área clasificada y un área no clasificada (p. ej., entre una antesala y un área no clasificada como un pasillo). Ver 5.7 *Controles Ambientales* para una descripción de los diferenciales de presión del aire. Si se utiliza una cabina de transferencia, ambas puertas nunca se deben abrir al mismo tiempo, requisito que se puede cumplir utilizando puertas con enclavamiento.

EL AMBIENTE DE PROCESAMIENTO DE RADIOFÁRMACOS

El CIP debe estar certificado para cumplir con las condiciones de calidad del aire ISO Clase 5 o superior (ver la *Tabla 1*) y diseñado para prevenir la contaminación microbiana durante el procesamiento de radiofármacos en condiciones operativas dinámicas.

El flujo de aire en el CIP debe ser unidireccional (flujo laminar) y, debido a la eficacia del filtro en la recolección de partículas, el "primer aire" en la cara del filtro está, por lo que a los fines del procesamiento aséptico respecta, libre de contaminación por partículas transportadas por el aire. El aire con filtración HEPA debe ser suministrado al área de procesamiento directo (APD) (ISO Clase 5; ver la *Tabla 1*) a una velocidad suficiente para arrastrar las partículas lejos de las áreas de procesamiento aséptico y para mantener todo lo posible un flujo de aire unidireccional durante las operaciones, dadas las limitaciones añadidas por la protección contra radiación del APD. El diseño y control apropiados evitan la aparición de turbulencias y aire estancado en el APD. En el área crítica se debe realizar un análisis in situ del patrón de aire por medio de estudios con humo para demostrar la existencia del flujo unidireccional del aire y la acción de arrastre en condiciones dinámicas.

Tabla 1. Clasificación ISO de Partículas en el Aire del Área^a

Clase ISO	Recuento de Partículas ^b /m ³
3	35,2
4	352
5	3520
6	35 200
7	352 000
8	3 520 000

^a Adaptado de ISO 14644-1, Clean areas and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration.

^b Límites por número de partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ medidos en condiciones operativas dinámicas.

TIPOS Y UBICACIÓN DE LOS CIP

Ubicar correctamente los CIP es esencial para garantizar un ambiente ISO Clase 5 para la preparación de radiofármacos. La ubicación del CIP debe permitir limpiar a su alrededor.

Un CIP ofrece un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 o superior para la preparación de radiofármacos estériles. El flujo de aire unidireccional dentro del CIP ayuda a proteger el APD de la contaminación generada por los procesos en un ambiente de procesamiento aséptico. El flujo de aire unidireccional dentro del CIP ayuda a proteger el APD de la contaminación generada por los procesos (p. ej., al abrir las envolturas de envases estériles, con el movimiento de los trabajadores) así como de la procedente de fuentes externas.

Cabina de flujo laminar (CFL): Una CFL utilizada para la preparación de radiofármacos debe estar provista de un flujo de aire unidireccional vertical con filtración HEPA. En aquellos casos en los que la CFL esté situada dentro del área de contención segregada de una celda para radioactivos, se podrá utilizar un patrón de flujo de aire unidireccional horizontal con filtración HEPA.

Cabina de seguridad biológica (CSB), Clase II: Una CSB Clase II es una cabina con un frente abierto, un flujo de aire hacia el interior, un flujo de aire unidireccional descendente con filtración HEPA, y salida de aire con filtración HEPA. Las CSB están diseñadas para proteger al trabajador de la exposición a material con riesgo biológico y para ofrecer un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 o superior para la preparación de radiofármacos estériles.

Ubicación de los CIP: Los CIP deben ubicarse fuera de las vías de tráfico y lejos de las corrientes de aire del área que pudieran perturbar los patrones de flujo de aire deseados dentro del CIP. Si se utilizan únicamente para preparar, preparar con desviaciones menores, dispensar, o reenvasar radiofármacos estériles, el CIP ISO Clase 5 puede estar ubicado en un SRPA no clasificado. Si se utilizan para elaborar preparaciones magistrales de radiofármacos estériles, los CIP deben estar situados dentro de una zona amortiguadora de calidad ISO Clase 7 o superior con una antesala de calidad ISO Clase 8 o superior. Debe realizarse una prueba de humo para patrón de flujo de aire dinámico al principio y cada 6 meses por lo menos para garantizar que el CIP está correctamente ubicado en la instalación y que los trabajadores comprenden cómo utilizar el flujo de aire unidireccional para mantener el primer aire todo lo que sea posible dadas las limitaciones añadidas por la protección contra radiación del APD.

REQUISITOS DE INTERCAMBIO DE AIRE

En las áreas clasificadas es necesario disponer de un flujo de aire adecuado con filtración HEPA hacia las zonas amortiguadoras y las antesalas para mantener la clasificación ISO apropiada durante las actividades de procesamiento. El flujo de aire se mide mediante el número de cambios de aire por hora (CAPH) con filtración HEPA. En función de los factores indicados a continuación, puede ser necesario aumentar los CAPH para mantener la clasificación ISO necesaria y el control del estado microbiano: el número de trabajadores permitidos en el área de trabajo, el número de partículas potencialmente generadas por actividades y procesos en el área, el equipo ubicado en el área, la presión del área, y los efectos de la temperatura. En la *Tabla 2* se presenta un resumen de los requisitos de CAPH.

Debe suministrarse un mínimo de 30 CAPH totales con filtración HEPA a las áreas ISO Clase 7.

- La tasa total de cambio de aire con filtración HEPA debe ser la adecuada para mantener la calidad ISO Clase 7 en condiciones operativas dinámicas teniendo en cuenta los factores arriba listados.
- Por lo menos 15 CAPH de la tasa total de cambio de aire en un cuarto deben proceder del HVAC a través de filtros HEPA ubicados en el cielo raso.
- Una vez añadido al aire filtrado por HEPA procedente del HVAC, el aire filtrado por HEPA del CIP aumenta los CAPH totales con filtración HEPA a por lo menos 30 CAPH.
- Si se utiliza el CIP para cumplir los requisitos mínimos de CAPH totales, el CIP no debe apagarse nunca excepto para el mantenimiento.
- Deben documentarse en los informes de certificación los CAPH del HVAC, los CAPH procedentes del CIP, y el total de CAPH. Debe suministrarse un mínimo de 20 CAPH totales con filtración HEPA a las áreas ISO Clase 8.
- La tasa total de cambio de aire con filtración HEPA debe ser la adecuada para mantener la calidad ISO Clase 8 en condiciones operativas dinámicas teniendo en cuenta los factores arriba listados.
- Por lo menos 15 CAPH de la tasa total de cambio de aire en un cuarto deben proceder del HVAC a través de filtros HEPA ubicados en el cielo raso.
- Las antesalas con niveles de actividad altos pueden requerir un mayor número de CAPH con filtración HEPA para mantener la ISO Clase 8 en condiciones operativas dinámicas.
- Deben documentarse los CAPH totales en los informes de certificación.

Tabla 2. Resumen de Requisitos de CAPH para el Procesamiento de Radiofármacos Estériles

Área de Procesamiento	Requisitos de CAPH
SRPA no clasificada	Sin requisitos
Área ISO Clase 7	≥30 CAPH
Área ISO Clase 8	≥20 CAPH

5.2 Creación de Áreas para la Obtención de Condiciones de Fácil Limpieza

ÁREAS CLASIFICADAS

Las superficies de los cielos rasos, paredes, pisos, puertas, marcos de puertas, artefactos, estantes, superficies de trabajo, mostradores y cabinas en la zona clasificada deben ser lisas e impermeables, no deben tener grietas o rajaduras, y no deben desprender partículas para facilitar su limpieza y desinfección y para minimizar los espacios en los que podrían acumularse microorganismos y otros contaminantes. Las superficies deben ser resistentes a la acción agresiva de los productos de limpieza, desinfectantes, y herramientas utilizados para limpiar. Las juntas entre los cielos rasos y las paredes y entre las paredes y los

pisos deben estar selladas para evitar la formación de grietas y rajaduras donde pueda acumularse polvo. Si los cielos rasos constan de paneles incrustados, se debe enmasillar o sellar y asegurar de otra forma el perfil de todos los paneles para sellar la unión con el armazón que hace de soporte.

Las paredes deben estar construidas o cubiertas con un material duradero (p. ej., paredes con pintura con epóxidos o polímero de gran grosor) y debe mantenerse la integridad de la superficie. Los paneles deben estar unidos y sellados entre ellos y con la estructura de soporte. Los pisos deben estar arqueados hacia los zócalos o debe enmasillarse la junta entre el suelo y la pared. Los pisos deben estar arqueados hacia los zócalos. Las zonas clasificadas deben minimizar la presencia de elementos salientes que junten polvo, como las tuberías de servicios, las estanterías y las repisas de ventanas. En el caso de que haya elementos salientes o repisas, se deben poder limpiar fácilmente. La superficie externa de los artefactos de iluminación embutidos en el cielo raso debe ser lisa y estar sellada y al ras del cielo raso. Cualquier otro elemento que penetre en el cielo raso o las paredes debe estar sellado.

SRPA

El SRPA y todas las superficies en su interior (p. ej., paredes, pisos, mostradores, equipo) deben estar limpias y despejadas y se deben utilizar únicamente para actividades de procesamiento de radiofármacos estériles. Las superficies en el SRPA deben ser lisas e impermeables, no deben tener grietas o rajaduras, y no deben desprender partículas para facilitar su limpieza y desinfección y para reducir al mínimo los espacios en los que se podrían acumular microorganismos y otros contaminantes. Las superficies deben ser resistentes a la acción agresiva de los productos de limpieza, desinfectantes, y herramientas utilizados para limpiar. Se debe minimizar la presencia de elementos salientes que junten polvo, como las tuberías de servicios o las repisas de ventanas u otros tipos. En el caso de que haya elementos salientes o repisas, se deben poder limpiar fácilmente.

5.3 Fuentes de Agua

La instalación en la que se prepararan los radiofármacos estériles debe estar diseñada de forma que actividades como la higiene de manos y el uso de la vestimenta no afecten negativamente a la capacidad del CIP para funcionar del modo previsto. Los lavabos se deben poder utilizar sin manos y deben contar con un sistema cerrado de jabón (es decir, no rellenable) para minimizar el riesgo de contaminación extrínseca. En las instalaciones con una antesala y una zona amortiguadora, el lavabo usado para la higiene de manos puede estar ubicado dentro o fuera de la antesala. Si el lavabo está situado fuera de la antesala, se debe ubicar en un lugar limpio para minimizar el riesgo de introducir contaminantes a la antesala. Si el lavabo se encuentra dentro de la antesala, se puede colocar tanto en el lado limpio como en el lado menos limpio de la antesala. [NOTA—El orden del lavado de manos y la colocación de la vestimenta depende de la ubicación del lavabo (ver 4.5 *Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos*).] La zona amortiguadora no debe contener fuentes de agua corriente [p. ej., lavabos, duchas oculares, duchas, o drenajes en el piso]. La antesala no debe contener drenajes en el piso. En caso de que hubiera sistemas de rociadores instalados en las áreas clasificadas, éstos se deben empotrar y cubrir y se deben poder limpiar fácilmente. En una instalación con un diseño de SRPA, el lavabo debe ser accesible, pero debe estar situado por lo menos a 1 metro del CIP y los generadores, en caso de disponer de éstos. El lavabo no puede estar dentro del perímetro del SRPA.

5.4 Colocación y Movimiento de Materiales

En un área clasificada o SRPA únicamente está permitido entrar muebles, equipos y otros materiales necesarios; éstos deben desprender pocas partículas y se debe poder limpiarlos y desinfectarlos con facilidad. Su cantidad, diseño, ubicación, y forma de instalación no debe afectar negativamente a la calidad del aire ambiente y debe facilitar la limpieza y desinfección eficaces. Tampoco está permitido entrar cajas de embalaje u otros tipos de cartón ondulado o sin recubrir en áreas clasificadas o en SRPA.

Los carros usados para transportar componentes o equipos a las áreas clasificadas deben estar construidos con materiales no porosos y ruedas que puedan limpiarse. Antes de entrarlos en el lado limpio de una antesala, una cabina de transferencia de materiales, un SRPA, o un CIP ISO 5, todos los elementos se deben limpiar con paños que desprendan poca pelusa utilizando guantes y un desinfectante apropiado. Sin embargo, pueden existir restricciones que, en contra de los principios de seguridad de ALARA (p. ej., limpiar fuentes de material radioactivo que no lleven protección), conduzcan a una excesiva exposición de los trabajadores a la radiación e impidan que esto se lleve a cabo. En un área clasificada, los carros no se deben mover del lado sucio al lado limpio de la antesala a menos que se limpie y desinfecte el carro en su totalidad, incluidas las ruedas.

5.5 Áreas Clasificadas

Las actividades y tareas desarrolladas dentro de la zona amortiguadora se deben limitar a aquellas necesarias. Los alimentos, bebidas y materiales expuestos en áreas de cuidado y tratamiento de pacientes no se deben introducir en antesalas ni zonas amortiguadoras. Cuando las actividades de procesamiento requieran la manipulación de hemoderivados del paciente u otros materiales biológicos (p. ej., radiomarcación de células sanguíneas de un paciente o donante), las manipulaciones se deberán hacer claramente separadas de los procedimientos rutinarios de manipulación de material y del equipo usado en las actividades de preparación de radiofármacos; estas actividades se deben controlar por medio de POE específicos para evitar contaminaciones cruzadas.

5.6 Procesamiento Aséptico Remoto con Celda para Radioactivos

Los dispositivos de celda para radioactivos están provistos de una segregación física inherente para el área de procesamiento aséptico ISO Clase 5. Si la celda para radioactivos está ubicada en un espacio con clasificación ISO, el personal debe usar la

vestimenta de acuerdo a los requisitos indicados en *4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos*. En situaciones en las que las tareas se llevan a cabo dentro del recinto de la celda para radioactivos pero no dentro de un espacio con clasificación ISO y para las cuales se utilizan medios remotos (es decir, sin intervención directa del personal en el espacio ISO Clase 5), no es necesario que el personal utilice la vestimenta descrita en *4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos* para desarrollar estas manipulaciones asépticas o para realizar otras tareas rutinarias en el área general en la que está situada la celda para radioactivos. Cuando sea necesario introducir la mano y el brazo en el interior de la celda para radioactivos para colocar los materiales y suministros necesarios, el personal deberá utilizar la vestimenta en función del riesgo de contaminación asociado con la combinación concreta de celda para radioactivos / ISO Clase 5.

Para situaciones en las que el CIP está situado dentro de una celda para radioactivos, las pruebas de humo para patrón de flujo de aire dinámico deben demostrar que la colocación de los suministros y materiales en el área delimitada del CIP no permiten la entrada de aire no clasificado en el CIP. Durante las intervenciones fuera del CIP, el personal puede utilizar guantes no estériles y una bata de laboratorio que desprenda poca pelusa. En caso de no superar con éxito la prueba del patrón de flujo de aire dinámico, el personal deberá usar la vestimenta según lo indicado en *4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos* para todas las incursiones en la celda para radioactivos.

Para situaciones en las que la celda para radioactivos es un sistema integrado con filtración HEPA con un área claramente delimitada que es un CIP, las pruebas de humo para patrón de flujo de aire dinámico deben demostrar que los movimientos realizados al colocar los suministros y materiales en el CIP delimitado no permiten la entrada de aire con una calidad inferior a la ISO Clase 5 en el CIP. Durante las intervenciones fuera del CIP, el personal puede utilizar guantes no estériles y una bata de laboratorio que desprenda poca pelusa. En caso de incumplimiento de la prueba de humo del patrón de flujo de aire dinámico, el personal deberá usar la vestimenta según lo indicado en *4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos* para todas las incursiones en el CIP.

Puesto que pueden existir otras tecnologías y configuraciones de celdas para radioactivos / CIP, la verificación (ya sea mediante pruebas de humo para patrón de flujo de aire u otros métodos especificados por el fabricante) debe garantizar, tras cada certificación, que la colocación de los materiales y suministros no permite que entre aire con una calidad inferior a la ISO Clase 5 en el espacio ISO Clase 5 designado. En caso de no superar con éxito la prueba del patrón de flujo de aire dinámico, el personal deberá usar la vestimenta según lo indicado en *4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos* para todas las incursiones en la celda para radioactivos.

5.7 Controles Ambientales

Todos los usuarios de MR deben acatar las condiciones especificadas en las normas y en su solicitud aprobada para la autorización de MR; las condiciones de dicha autorización de MR pueden sustituir los requisitos de controles ambientales que se presentan a continuación en esta sección. Las cabinas de transferencia de materiales para transferir radiofármacos desde áreas de manipulación controladas (p. ej., zona amortiguadora) deben estar diseñados de forma que ofrezcan un equilibrio razonable entre los métodos para mantener la calidad del aire y las demás consideraciones relacionadas con la seguridad del personal (p. ej., exposición a la radiación, daño físico por levantar cajas con protección pesadas). Como mínimo, debe contarse con un sistema mecánico o un POE que garantice que no pueden abrirse ambas puertas a la vez. Dentro de la instalación puede haber presión negativa y presión positiva: la presión positiva sirve para minimizar el potencial de contaminación microbiana en las áreas de preparación de fármacos estériles y la presión negativa, para minimizar el potencial de contaminación radioactiva de radiofármacos volátiles o transportados por el aire. Los ambientes de presión positiva deben disponer de una presión positiva diferencial mínima de 0,02 pulgadas de columna de agua entre cada área con clasificación ISO (p. ej., entre la zona amortiguadora y la antesala). La presión diferencial entre la antesala y el área no clasificada no debe ser inferior a una presión positiva de 0,02 pulgadas de columna de agua. Para más información sobre los requisitos de presión negativa, consultar la autorización de MR. Para la preparación de radiofármacos estériles, estas dos cuestiones podrían abordarse del siguiente modo:

1. La zona amortiguadora, si existe, debe tener presión positiva respecto a la antesala.
2. La antesala, si existe, debe tener presión positiva respecto a las partes no clasificadas del área restringida.
3. El área restringida, en presencia de radiofármacos volátiles o transportados por el aire, debe tener presión negativa respecto al área no restringida.
4. El SRPA debe tener presión negativa respecto a las áreas no restringidas en presencia de radiofármacos volátiles o transportados por el aire (p. ej., yoduro de sodio I-131 y xenón).

En las siguientes secciones se describen diversos controles ambientales para varios escenarios de preparación (ver la *Tabla 7* para FLU máximas para distintos ambientes). La *Tabla 1* presenta los límites del recuento de partículas para cada clasificación ISO.

ESTABLECIMIENTO Y MANTENIMIENTO DE PRESIÓN DIFERENCIAL

Siempre que se requiera una presión diferencial se requiere también un dispositivo de monitoreo de la presión. En un área clasificada, debe utilizarse un sistema de monitoreo de la presión diferencial para supervisar de forma continua la presión diferencial entre las antesalas y las zonas amortiguadoras, así como entre las antesalas y el ambiente general fuera de las áreas clasificadas. Los resultados del sistema de monitoreo de presión deben ser revisados y documentados por lo menos diariamente en los días en los que se utiliza el área. Debe comprobarse la precisión y el desempeño requerido de todos los dispositivos de monitoreo de presión por lo menos cada 6 meses.

ATMÓSFERA AMBIENTE PARA PREPARACIONES DE USO INMEDIATO

En los ambientes de atmósfera ambiente deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Espacio no dedicado a los cuidados del paciente funcionalmente separado (no tiene por qué ser un área distinta) del área de cuidados del paciente (p. ej., espacio de manipulación radiofarmacéutica, o laboratorio de radioactivos, en un hospital, una clínica, o una unidad móvil)
- Área designada para la preparación de medicación que está limpia y despejada
- Área con poco tráfico (es decir, un número limitado de personas entrando y saliendo o moviéndose en el área mientras se realiza el procesamiento de radiofármacos)

SRPA CON CIP ISO CLASE 5 DE FLUJO VERTICAL PARA PREPARACIONES DE RADIOFÁRMACOS

Un SRPA con un CIP ISO Clase 5 de flujo vertical debe cumplir con los siguientes requisitos:

- El área alrededor del CIP puede tener una atmósfera ambiente (no clasificada).
- El área debe estar limpia y despejada y utilizarse solo para el procesamiento de radiofármacos.
- Área apropiada para la preparación, la preparación con desviaciones menores, el reenvasado, y la dispensación de radiofármacos.

Para almacenar y eluir generadores de radionucleidos de infusión indirecta (p. ej., Tc-99m) puede usarse un área que cumpla con las especificaciones ISO Clase 8 de recuento de partículas aéreas total.

ZONA AMORTIGUADORA ISO CLASE 8 CON CIP ISO CLASE 5 DE FLUJO VERTICAL CON ANTESALA ISO CLASE 8 ADYACENTE

Este ambiente es apropiado para todas las actividades indicadas en *SRPA con CIP ISO Clase 5 de Flujo Vertical para Preparaciones de Radiofármacos*.

ZONA AMORTIGUADORA ISO CLASE 7 CON CIP ISO CLASE 5 DE FLUJO VERTICAL CON ANTESALA ADYACENTE ISO CLASE 8 O SUPERIOR

Este ambiente es apropiado para todas las actividades indicadas en *Zona Amortiguadora ISO Clase 8 Con CIP ISO Clase 5 de Flujo Vertical con Antesala ISO Clase 8 Adyacente* y para la preparación magistral estéril.

CELDA PARA RADIOACTIVOS

Este ambiente es apropiado para todas las actividades indicadas en *SRPA con CIP ISO Clase 5 de Flujo Vertical para Preparaciones de Radiofármacos*.

CERTIFICACIÓN DE CIP Y AMBIENTE EN EL QUE SE UBICA EL CIP

La certificación de las áreas clasificadas, incluidos los CIP, se debe realizar inicialmente y debe proseguir con una recertificación por lo menos cada 6 meses utilizando los procedimientos descritos en la guía de certificación actual *Certification Guide for Sterile Compounding Facilities* de la Controlled Environment Testing Association (CETA) o una guía equivalente. Dicha certificación debe incluir:

- Pruebas del flujo de aire: Para determinar que la velocidad del aire, la tasa de intercambio de aire, y la cascada de presiones del área son aceptables para asegurar que existe un flujo de aire consistente desde las áreas más limpias hacia las menos limpias, y garantizar que se mantiene la calidad de aire apropiada en condiciones operativas dinámicas.
- Pruebas de integridad del filtro HEPA: Los filtros HEPA deben someterse a pruebas contra fugas una vez instalados y como parte de la recertificación.
- Pruebas de recuento total de partículas: Se deben realizar en condiciones operativas dinámicas utilizando un equipo electrónico calibrado.
- Estudios de visualización del humo: Se deben realizar en condiciones operativas dinámicas o simuladas para comprobar la existencia de un flujo de aire unidireccional y la acción de arrastre sobre las preparaciones.

En aquellos casos en los que se cuente con tecnologías para configuraciones de celdas para radioactivos y CIP a las que no se puedan aplicar los estándares actuales de certificación de la CETA, pueden aplicarse otros medios equivalentes para certificar el CIP; éstos deberán documentarse según los POE de la instalación. En este caso, el CIP debe mantener el equivalente ambiental de los recuentos totales de partículas y proteger el área ISO Clase 5 de intrusiones de aire procedente de zonas menos controladas.

MONITOREO DIARIO DEL AMBIENTE

La temperatura y la humedad de las SRPA o de áreas que contengan una celda para radioactivos se deben supervisar, junto con la presión en caso de estar ubicadas en áreas clasificadas, cada día que se realicen preparaciones; esto se puede hacer manualmente o con un dispositivo de registro continuo. Esto incluye:

- Se debe mantener la humedad relativa a un máximo del 60%.
- Se debe confirmar diariamente mediante las lecturas continuas que la temperatura y la humedad relativa se mantienen dentro del intervalo aceptable.
- Se deben documentar todas las variaciones fuera de los límites y tomar acciones correctivas apropiadas si es preciso.
- Se debe verificar la exactitud de los dispositivos de monitoreo de temperatura cada 12 meses o según indique el fabricante.
- Se debe monitorear la presión diferencial.

Ver *Requisitos de Envasado y Almacenamiento (659)* para información sobre la temperatura del área controlada y las variaciones permitidas.

6. MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AIRE Y SUPERFICIES

Un programa eficaz de monitoreo del aire y las superficies ofrece información sobre la calidad ambiental de las áreas clasificadas en las que se procesan radiofármacos estériles. El programa identifica las tendencias de la calidad ambiental a lo largo del tiempo, detecta las rutas potenciales de contaminación microbiológica y permite implementar acciones correctivas para prevenir la contaminación microbiológica de los radiofármacos. Las instalaciones deben elaborar e implementar procedimientos escritos de monitoreo microbiológico del aire y las superficies para todas las áreas clasificadas de radiofármacos estériles. Se deben documentar los resultados de monitoreo del aire y las superficies y las acciones correctivas pertinentes y los registros deben ser fáciles de acceder según establezcan las leyes y normas jurisdiccionales.

6.1 Requisitos Generales de Monitoreo

Los objetivos de un programa de monitoreo del aire y las superficies son determinar si existen niveles inaceptables de contaminación microbiológica y si se están siguiendo prácticas del personal correctas, si los agentes de limpieza y desinfección son eficaces y si se está manteniendo la calidad ambiental. El programa de monitoreo microbiológico del aire y superficies debe incluir el muestreo volumétrico de impacto de partículas viables en el aire y el muestreo de superficies.

El muestreo del aire y las superficies se debe llevar a cabo al inicio en las áreas clasificadas de una instalación para poder establecer un nivel basal de calidad ambiental. Tras el muestreo inicial, se deben supervisar las áreas clasificadas siguiendo las frecuencias mínimas descritas en esta sección para garantizar que el ambiente sigue siendo adecuado para realizar tareas de procesamiento aséptico.

El programa de monitoreo del aire y las superficies implica la recolección y evaluación de muestras en distintos sitios para detectar contaminantes microbiológicos viables. Los datos se utilizan después para evaluar los riesgos de contaminación, las potenciales rutas de contaminación, así como la idoneidad de los agentes y técnicas de limpieza y desinfección especificados en los POE de la instalación. Los datos de los muestreos deben ser revisados regularmente para detectar tendencias como por ejemplo niveles elevados de biocarga microbiana, niveles elevados de partículas no viables, u otros cambios adversos en el ambiente. La evaluación de los resultados reunidos durante un periodo de tiempo puede ser útil a la hora de identificar tendencias o de determinar que ha sucedido un cambio significativo, incluso cuando los resultados se encuentran dentro de los límites especificados.

Asimismo, se deben revisar los resultados junto con los datos del personal (es decir, registros de capacitación, observaciones visuales, valoraciones de competencia) para evaluar el estado de control e identificar los riesgos potenciales de contaminación. Es preciso llevar a cabo acciones correctivas rápidamente ante cualquier resultado adverso para mantener la calidad ambiental necesaria para la manipulación de radiofármacos estériles. También deben revisarse los datos tras las acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas para obtener los niveles requeridos de calidad del aire y en las superficies (ver la *Tabla 3* y la *Tabla 4*).

El muestreo del aire y las superficies debe llevarse a cabo en condiciones operativas dinámicas reales o simuladas para garantizar que se está manteniendo la calidad ambiental requerida en las áreas clasificadas. Por motivos de protección contra la exposición a la radiación de los trabajadores involucrados, está permitido realizar el muestro al final del procesamiento de radiofármacos estériles, si bien siempre antes de limpiar y desinfectar las superficies. En este caso, se llevan a cabo tareas simuladas que reflejan las actividades asépticas rutinarias. Además de las frecuencias de muestreo específicas descritas en esta sección, el muestreo debe realizarse en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Junto con la certificación de nuevas instalaciones y equipos
- Después de cualquier modificación de las instalaciones y equipos
- Como respuesta a problemas identificados (p. ej., crecimiento positivo en pruebas de esterilidad de radiofármacos de preparación magistral)
- Como respuesta a tendencias identificadas (p. ej., repetición de resultados positivos en muestreos de las puntas de los dedos enguantados o incumplimiento de pruebas de llenado de medios con más de un operador afectado y sin identificación de razonables errores de técnica en el proceso; observación reiterada de contaminación del aire o las superficies)
- Como respuesta a cambios potencialmente nocivos sobre el ambiente del área controlada (p. ej., cambio significativo en el proceso de limpieza o los agentes utilizados)

Para obtener una muestra del aire y de las superficies representativas de las condiciones operativas asépticas típicas de la instalación, la recolección de muestras de aire y superficies se debe realizar en condiciones operativas dinámicas reales o simuladas en todos los CIP y áreas clasificadas. Si se lleva a cabo durante el procesamiento estéril real, el programa de monitoreo se debe diseñar y aplicar de tal modo que se minimice la probabilidad de que la propia recolección de muestras contribuya a contaminar los radiofármacos estériles o el ambiente.

El programa de monitoreo del aire y de las superficies debe estar claramente descrito en los POE establecidos de la instalación y debe incluir un diagrama de los sitios de muestreo, POE sobre la recolección de muestras, la frecuencia de muestreo, el tamaño de las muestras (p. ej., área de la superficie, volumen de aire), el momento del día en la que efectuar el muestreo según las actividades de las áreas clasificadas, y los niveles de acción que desencadenarán acciones correctivas. Los sitios de muestreo se deben seleccionar cuidadosamente en función de su relación con las actividades realizadas en el área. Es importante obtener muestras de aquellos sitios que supongan el máximo riesgo posible de contaminación para los radiofármacos implicados en los procesos operativos y que se consideren representativos de las condiciones de toda la zona.

La evaluación de los resultados reunidos durante un periodo de tiempo puede ser útil a la hora de identificar tendencias o de determinar que ha sucedido un cambio significativo, incluso cuando los resultados se encuentran dentro de los límites especificados.

Es importante que el personal que opera el equipo reciba capacitación sobre el correcto funcionamiento del equipo de muestreo de aire y de superficies para garantizar que este proceso se desarrolla de forma precisa y reproducible. Todos los dispositivos para muestreo de aire se deben reparar y calibrar según lo recomendado por el fabricante.

6.2 Monitoreo de la Calidad del Aire para Detectar Partículas Viables

Se debe desarrollar e implementar un programa de monitoreo para detectar partículas viables transportadas por el aire con el fin de evaluar la calidad microbiológica del aire en todas las áreas clasificadas.

MUESTREO DE AIRE VIABLE: CRONOGRAMA Y UBICACIONES

Se debe realizar un muestreo volumétrico activo del aire de todas las áreas clasificadas (p. ej., CIP ISO Clase 5 y áreas ISO Clase 7 y 8) mediante un muestreador de aire por impacto en condiciones operativas dinámicas o simuladas y por lo menos cada 6 meses.

Se deben seleccionar sitios de muestreo del aire en todas las áreas clasificadas. A la hora de realizar el muestreo del CIP, se debe procurar evitar perturbar el flujo de aire unidireccional cuando el muestreo se realice durante actividades reales de procesamiento estéril. El muestreo de aire viable debe incluir:

1. Seguir las instrucciones del fabricante sobre el funcionamiento del dispositivo de muestreo del aire, incluyendo la colocación del medio.
2. Utilizando el dispositivo de muestreo, analizar por lo menos 1 metro cúbico o 1000 litros de aire de cada ubicación incluida en el muestreo.
3. Al final del muestreo, recuperar los dispositivos/placas con medio de cultivo y cubrirlos.
4. Invertir los medios e incubarlos a 30°–35° durante un mínimo de 48 horas. Comprobar si hay crecimiento. Registrar la cifra total de colonias discretas de microorganismos en cada placa como ufc/m³ de aire en un formulario de muestreo ambiental basado en el tipo de muestra (es decir, aire viable). Anotar la ubicación y la fecha de la muestra.
5. A continuación, incubar el medio invertido a 20°–25° durante no menos de 5 días adicionales. Comprobar si hay crecimiento en las placas con medio de cultivo. Registrar la cifra total de colonias discretas de microorganismos en cada placa como ufc/m³ de aire en un formulario de muestreo ambiental basado en el tipo de muestra (es decir, aire viable). Anotar la ubicación y la fecha de la muestra.

De forma alternativa, con el fin de reducir el periodo general de incubación, se pueden recoger dos muestras de cada ubicación de muestreo e incubar simultáneamente. Se puede tratar de dos muestras de TSA o de una muestra TSA y una de un medio fúngico [p. ej., agar con extracto de malta (MEA, por sus siglas en inglés) o agar sabouraud dextrosa (SDA, por sus siglas en inglés)]. Incubar cada muestra en una estufa incubadora distinta. Incubar una muestra a una temperatura de 30°–35° durante no menos de 48 horas y la otra muestra a 20°–25° durante no menos de 5 días. Las muestras en medios fúngicos deben incubarse a 20°–25° durante no menos de 5 días. Contar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada muestra y registrar estos resultados como ufc por muestra.

Registrar los resultados del muestreo en un formulario de muestreo ambiental basado en el tipo de muestra (es decir, aire viable) e incluir la ubicación de la muestra, y la fecha de la muestra.

Se debe utilizar un medio de crecimiento microbiológico general que favorezca el crecimiento bacteriano y fúngico (p. ej., medio de TSA). Los CoA del fabricante deben verificar que el medio cumple con los requisitos esperados de promoción del crecimiento, pH, y esterilización. Las muestras se deben incubar en una estufa incubadora con temperatura monitoreada y un dispositivo de medición calibrado. La temperatura de la estufa incubadora debe supervisarse durante la incubación, ya sea manualmente o mediante un dispositivo de registro continuo; se deben revisar y documentar los resultados. Las estufas incubadoras utilizadas para las pruebas microbiológicas deben estar situadas en un sitio fuera de cualquier área clasificada o SRPA y se deben mantener alejadas de zonas en las que se desarrollen actividades de preparación magistral o de procesamiento estéril. Todas las actividades de muestreo deben ser realizadas por personal con capacitación.

EVALUACIÓN DE DATOS Y NIVELES DE ACCIÓN

Los recuentos de ufc se deben evaluar comparándolos con los niveles de acción expuestos en la *Tabla 3* y teniendo en cuenta los datos anteriores para identificar tendencias y/o resultados negativos. Si se han utilizado dos medios en una única ubicación, se debe documentar el crecimiento recuperado en cada uno y se deben aplicar los niveles de acción de forma individual para cada placa/dispositivo (es decir, los resultados de cada metro cúbico de aire analizado se deben comparar con el nivel de acción para ese área). Si los niveles medidos durante el programa de monitoreo del aire viable superan los niveles indicados en la *Tabla 3* para los niveles de clasificación ISO del área de muestreo, se deben investigar las causas e iniciar acciones correctivas. El plan de acción correctiva dependerá del recuento de ufc y del microorganismo recuperado. Son ejemplos de acciones correctivas las mejoras de procesos o de la instalación, la capacitación del personal, la limpieza y la desinfección, la sustitución y/o reparación de filtros HEPA, o la reducción de la FLU del radiofármaco durante la investigación y mientras se lleva a cabo el plan de acción correctiva. El alcance de la investigación debe ser acorde a la desviación y debe incluir una evaluación de las tendencias. Se debe documentar el plan de acción correctiva. Si los niveles medidos durante el muestreo de aire viable exceden los niveles indicados en la *Tabla 3*, se debe intentar identificar el género de cualquier microorganismo recuperado (ver *Caracterización, Identificación y Tipificación de Cepas Microbianas* (1113)) con la ayuda de una persona calificada (p. ej., microbiólogo o higienista industrial).

Tabla 3. Niveles de Acción para el Muestreo de Partículas Viables Transportadas por el Aire^a

Clase ISO	Niveles de Acción para el Muestreo de Aire [ufc/m ³ (1000 litros) de aire por placa]
5	>1
7	>10
8	>100

^a Adaptado de *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice*. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), septiembre de 2004.

6.3 Monitoreo de las Superficies para Detectar Partículas Viables

La toma de muestras de las superficies es un componente importante del mantenimiento de un ambiente controlado adecuado para el procesamiento de radiofármacos estériles, especialmente debido a que la transferencia de contaminación microbiana desde superficies desinfectadas inadecuadamente (p. ej., a partir del contacto inadvertido por parte del personal) es una fuente potencial de contaminación de los radiofármacos. El muestreo de superficies es útil para que la instalación evalúe los procedimientos de limpieza y de manipulación de materiales, los procedimientos de limpieza y desinfección de las superficies de trabajo, así como la competencia de los empleados en prácticas de trabajo como la correcta limpieza y desinfección. Los POE de la instalación deben incluir la descripción de todos los sitios y procedimientos de muestreo.

MUESTREO DE SUPERFICIES: CRONOGRAMA Y UBICACIONES

El muestreo de las superficies para detectar contaminación microbiana en todas las áreas clasificadas y todos los CIP se debe realizar por lo menos de forma mensual para detectar la contaminación microbiana. Se deben obtener muestras de todas las áreas clasificadas (ver *Control Microbiológico y Monitoreo de Ambientes de Procesamiento Aséptico* (1116)). Se deben tomar muestras del APD del CIP y de cualquier equipo que se encuentre de forma permanente en el CIP. Con el fin de determinar qué sitios plantean el mayor riesgo de albergar contaminación microbiana, se deben evaluar las superficies de organización y trabajo en las áreas clasificadas cerca del CIP, las superficies de áreas clasificadas que se toquen a menudo, así como los recintos de las cabinas de transferencia de materiales de todas las áreas clasificadas.

La recolección de muestras de las superficies debe realizarse al final de una actividad o turno de procesamiento aséptico de radiofármacos, pero antes de limpiar y desinfectar el área. Sin embargo, el personal dedicado a los radiofármacos también debe tener en cuenta las medidas adecuadas de prevención contra la exposición y contaminación antes y durante la recolección de muestras. Si el trabajador considera que el riesgo a la exposición no respeta los estándares de seguridad ALARA, se deberán tomar medidas para eliminar el riesgo en cuestión (p. ej., implementar la protección adecuada, aplazar el muestreo para más tarde u otro día).

PROCEDIMIENTOS DE MUESTREO

Para el muestreo de superficies llanas se deben utilizar dispositivos de muestreo de superficies (p. ej., placas, paletas, o portaobjetos) que contengan medios de crecimiento microbiano. Los CoA del fabricante deben verificar que los medios cumplen con los requisitos esperados de promoción del crecimiento, pH, y esterilización. Los dispositivos de muestreo de superficies deben contener un medio de crecimiento microbiano general (p. ej., TSA) con aditivos neutralizantes (p. ej., lecitina y polisorbato 80) para neutralizar los efectos de cualquier resto de agentes desinfectantes. Si se utilizan, las placas de contacto deben tener una superficie convexa elevada. Para obtener muestras de superficies irregulares o de sitios de difícil acceso como grietas, esquinas, y espacios entre superficies, se pueden utilizar hisopos estériles humedecidos con agua estéril o una solución amortiguadora estéril. Una vez finalizado el muestreo, el área analizada se debe limpiar y desinfectar meticulosamente.

Utilizar los siguientes procedimientos de muestreo de superficies en superficies llanas:

1. Retirar la cubierta del dispositivo de muestreo de superficies. Presionar firmemente, si es posible aplicando un movimiento de rodillo, la superficie del medio contra la superficie de la cual debe obtenerse la muestra. El dispositivo de muestreo de superficies dejará un residuo de medio de crecimiento en el sitio de muestreo. Después del muestreo, usar alcohol isopropílico estéril al 70% para eliminar los residuos. Cubrir todos los dispositivos de muestreo de superficies.
2. Si se utilizan placas, invertirlas.
3. Incubar los dispositivos de muestreo de superficies a 30°–35° durante no menos de 48 horas. Comprobar si hay crecimiento. Registrar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada dispositivo con medio como ufc/muestra en un formulario de muestreo ambiental en función del tipo de muestra (es decir, superficie). Anotar la ubicación y la fecha de la muestra.
4. Incubar el dispositivo a 20°–25° durante no menos de 5 días adicionales. Comprobar si hay crecimiento en las placas con medio de cultivo. Registrar el número total de colonias discretas de microorganismos (ufc/muestra) en el registro de muestreo ambiental de acuerdo con el tipo de muestra (es decir, superficie). Anotar la ubicación y la fecha de la muestra.

De forma alternativa, con el fin de reducir el periodo general de incubación, se pueden recoger dos muestras de cada ubicación de muestreo.

1. Se puede tratar de dos muestras de TSA o de una muestra TSA y una de un medio fúngico (p. ej., MEA o SDA).
2. Incubar cada muestra en una estufa incubadora distinta. Incubar una muestra a una temperatura de 30°–35° durante no menos de 48 horas y la otra muestra a 20°–25° durante no menos de 5 días.

3. Si se ha utilizado un medio fúngico en una de las muestras, incubar la muestra de medio fúngico a 20°–25° durante no menos de 5 días.
4. Contar el número total de colonias discretas de microorganismos en cada muestra y registrar estos resultados como ufc por muestra. Registrar los resultados del muestreo.
5. Registrar los resultados del muestreo.

EVALUACIÓN DE DATOS Y NIVELES DE ACCIÓN

Los recuentos de ufc se deben evaluar comparándolos con los niveles de acción expuestos en la *Tabla 4* y teniendo en cuenta los datos anteriores para identificar tendencias o resultados negativos. Si se han utilizado dos dispositivos en una única ubicación, se debe documentar el crecimiento recuperado en cada uno y se deben aplicar niveles de acción a cada uno de los medios individualmente (es decir, se deben comparar los resultados de cada dispositivo de muestreo con los niveles de acción para el área de muestreo). Si los niveles medidos durante el muestreo de superficies superan los niveles indicados en la *Tabla 4* para los niveles de clasificación ISO del área de muestreo, se deben investigar las causas e iniciar acciones correctivas. Se deben revisar los datos reunidos como respuesta a las acciones correctivas para confirmar que las acciones aplicadas han sido efectivas. El plan de acción correctiva dependerá del recuento de ufc y del microorganismo recuperado. Son ejemplos de acciones correctivas las mejoras de procesos o de la instalación, la capacitación del personal, la limpieza y desinfección, la sustitución y/o reparación de filtros HEPA, o la reducción de la FLU de los radiofármacos durante la investigación y mientras se lleva a cabo el plan de acciones correctivas. El alcance de la investigación debe ser acorde a la desviación y debe incluir una evaluación de las tendencias. Se debe documentar el plan de acción correctiva. Si los niveles medidos durante el muestreo de superficies superan los niveles indicados en la *Tabla 4*, se debe intentar identificar el género de cualquier microorganismo recuperado (ver (1113)) con la ayuda de una persona calificada (p. ej., microbiólogo o higienista industrial).

Tabla 4. Niveles de Acción para el Muestreo de Superficies

Clase ISO	Niveles de Acción para el Muestreo de Superficies (ufc/dispositivo o hisopo)
5	>3
7	>5
8	>50

7. LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN

La limpieza y desinfección son importantes debido a que las superficies en áreas clasificadas y SRPA son una fuente potencial de contaminación microbiana para los radiofármacos estériles. El proceso de limpieza implica eliminar los residuos orgánicos e inorgánicos de superficies, por lo general mediante un proceso manual o mecánico y un agente de limpieza. El proceso de desinfección implica la destrucción de microorganismos, normalmente mediante un agente químico o físico. Las superficies se deben limpiar antes de ser desinfectadas a menos que se utilice un limpiador desinfectante de un solo paso registrado en la Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Ambiental, EPA) o un organismo equivalente para efectuar la limpieza y la desinfección en un único paso. Una vez realizada la limpieza y desinfección o la limpieza con un limpiador desinfectante de un solo paso, aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% para eliminar cualquier residuo.

La limpieza y la desinfección de superficies se deben llevar a cabo a la frecuencia mínima especificada en la *Tabla 5* o, si no se realizan actividades diariamente, se deben limpiar y desinfectar las superficies antes de iniciar cualquier actividad. Se debe encontrar un equilibrio entre el acto de reducir o eliminar la radioactividad (descontaminación radioactiva) de un objeto o superficie y el riesgo de propagar la contaminación radioactiva. En ocasiones, la mejor alternativa puede ser aplicar medidas de protección al área hasta que los niveles de exposición a la radiación sean menores. Este equilibrio debe definirse en los POE (p. ej., niveles de activación de la limpieza segura). Antes de limpiar y desinfectar un CIP, se debe comprobar el nivel de contaminación radioactiva para prevenir propagarla en el CIP.

Todas las actividades de limpieza y desinfección deben ser realizadas por personal formado utilizando la vestimenta apropiada y los agentes y procedimientos aprobados por la instalación, los cuales deben estar establecidos por escrito en los POE. La limpieza se debe efectuar desde las áreas más limpias hacia las menos limpias. La frecuencia, los métodos, y los sitios de limpieza, desinfección y de uso del agente esporicida se deben establecer por escrito en los POE, siguiendo las instrucciones del fabricante si están disponibles o, de lo contrario, basándose en técnicas fiables de limpieza microbiológica; todo el personal de limpieza deberá seguir estos procedimientos. En cuanto al tiempo mínimo de contacto de los agentes de limpieza, desinfección y esporicidas utilizados, se seguirán las instrucciones del fabricante o los datos publicados. Si se utiliza alcohol isopropílico estéril al 70%, éste deberá dejarse secar. Se deben documentar todas las acciones de limpieza, desinfección, y aplicación de agentes esporicidas según se indique en los POE de la instalación.

Tabla 5. Frecuencia Mínima de Limpieza y Desinfección de Superficies en Áreas Clasificadas y dentro del Perímetro del SRPA

Lugar	Limpieza	Desinfección ^a	Aplicación de Esporicida
CIP y equipo dentro de los CIP	Antes de iniciar el procesamiento estéril de radiofármacos cada día en que se vayan a llevar a cabo tales actividades, las paredes, las barras, el protector del torso y cualquier superficie expuesta del equipo dentro del CIP se deben limpiar en la mayor medida posible según especifique el fabricante del equipo o recomiende una persona calificada (p. ej., microbiólogo o higienista industrial). Se puede utilizar protección contra la contaminación radioactiva con material temporal adecuado, siempre y cuando el material de protección esté cubierto con materiales absorbentes que desprendan poca pelusa o tenga propiedades equivalentes respecto al desprendimiento de pocas partículas.	Una vez realizada la limpieza cada día en que se vayan a llevar a cabo dichas actividades, las superficies del equipo expuestas se deben desinfectar en la mayor medida posible según especifique el fabricante del equipo o recomiende una persona calificada (p. ej., microbiólogo o higienista industrial). Si se han utilizado, retirar los materiales absorbentes de poca pelusa y medir la contaminación radioactiva del CIP antes de empezar con la desinfección. Sustituirlas por materiales nuevos tras la desinfección o según se requiera después de un derrame.	Mensualmente
Superficies de lavabos	Diariamente	Diariamente	Mensualmente
Celdas para radioactivos (todas las superficies interiores, dependiendo del diseño, equipo, y protección utilizada)	Diariamente	Diariamente	Mensualmente
CIP y el equipo dentro de los CIP ubicados en una celda para radioactivos	Antes de iniciar el procesamiento estéril de radiofármacos cada día en que se vayan a llevar a cabo tales actividades, las paredes, las barras, el protector del torso y cualquier superficie expuesta del equipo dentro del CIP se deben limpiar en la mayor medida posible según especifique el fabricante del equipo o recomiende una persona calificada (p. ej., microbiólogo o higienista industrial). Se puede utilizar protección temporal contra la contaminación radioactiva con material temporal adecuado, siempre y cuando el material esté cubierto con materiales absorbentes que desprendan poca pelusa o tenga propiedades equivalentes respecto al desprendimiento de pocas partículas.	Una vez realizada la limpieza cada día en que se vayan a llevar a cabo dichas actividades, las superficies del equipo expuestas se deben desinfectar en la mayor medida posible según especifique el fabricante del equipo o recomiende una persona calificada (p. ej., microbiólogo o higienista industrial); deben estar especificadas en los POE. Retirar los materiales absorbentes de poca pelusa y medir la contaminación radioactiva del CIP antes de empezar con la desinfección. Sustituirlas por materiales nuevos tras la desinfección o según se requiera después de un derrame.	Mensualmente
Superficies de trabajo fuera del CIP	Diariamente	Diariamente	Mensualmente
Cielos rasos	Mensualmente	Mensualmente	Mensualmente
Paredes, puertas, marcos de puertas, y otros artefactos	Mensualmente	Mensualmente	Mensualmente
Pisos	Diariamente	Diariamente	Mensualmente
Estantes de almacenamiento y recipientes de almacenamiento	Mensualmente	Mensualmente	Mensualmente

^a Muchos desinfectantes registrados en la EPA son agentes de desinfección de un solo paso, lo que significa que el desinfectante está formulado para ser eficaz en presencia de suciedad leve a moderada sin necesidad de aplicar un paso adicional de limpieza. Se debe encontrar un equilibrio entre la limpieza y la desinfección y el riesgo de propagar la contaminación radioactiva. La mejor alternativa puede ser aplicar medidas de protección al área hasta que desciendan los niveles de exposición a la radiación.

7.1 Limpieza, Desinfección y Agentes Esporicidas

Los agentes de limpieza y desinfección se deben seleccionar y utilizar teniendo en cuenta detenidamente la compatibilidad, eficacia, y seguridad del usuario. A la hora de seleccionar y utilizar desinfectantes se deben considerar, entre otros, su actividad antimicrobiana, la inactivación por materia orgánica, los residuos, su vida útil, los requisitos de preparación del agente desinfectante, y la adecuación respecto a las superficies que vayan a desinfectarse (ver *Desinfectantes y Antisépticos* (1072)). Una vez aplicado el desinfectante a la superficie que se debe desinfectar, se debe dejar actuar durante el tiempo de contacto mínimo especificado por el fabricante, durante el cual no puede alterarse la superficie. El alcohol isopropílico al 70% solo debe ser estéril para los espacios ISO Clase 5. Se deben usar agentes esporicidas por lo menos una vez al mes en todas las superficies de las áreas clasificadas y las SRPA. Algunos limpiadores desinfectantes de un solo paso registrados en la EPA (o equivalente) pueden tener propiedades esporicidas. Ver la *Tabla 6* para un resumen del objetivo de los agentes limpiadores, desinfectantes, y esporicidas.

Tabla 6. Objetivo de los Agentes Limpiadores, Desinfectantes, y Esporicidas

Tipo de Agente	Objetivo
Agente de limpieza	Producto destinado a eliminar residuos (p. ej., suciedad, restos, microbios, y fármacos o productos químicos sobrantes) de las superficies.
Agente desinfectante	Agente químico o físico utilizado en superficies y objetos inanimados para destruir hongos, virus, y bacterias.
Agente esporicida	Agente químico o físico que destruye esporas bacterianas o fúngicas cuando se utiliza en una concentración suficiente durante un tiempo de contacto específico. Se espera que elimine todos los microorganismos vegetativos.

7.2 Suministros de Limpieza

Todos los productos de limpieza (p. ej., paños y repuestos de los trapeadores), a excepción de los mangos y soportes, deben ser desechables y de materiales que desprendan poca pelusa. Si se utilizan suministros de limpieza desechables, éstos deben desecharse después de cada actividad de limpieza. Las herramientas de limpieza reutilizables deben estar hechas de materiales que se puedan limpiar (p. ej., sin mangos de madera) y se deben limpiar y desinfectar antes y después de cada uso. Las herramientas de limpieza reutilizables se deben utilizar exclusivamente en las áreas clasificadas o en el SRPA y no se deben retirar de estas áreas excepto cuando vayan a eliminarse. Su eliminación debe proceder tras un periodo de tiempo apropiado, el cual se determinará en función de las condiciones de cada herramienta. Los suministros y soluciones de limpieza utilizados en las áreas clasificadas y las SRPA se deben monitorear para comprobar la contaminación radioactiva después de usarlos y antes de desecharlos según establezcan los POE de la instalación. Los suministros de limpieza utilizados en las áreas clasificadas y SRPA se deben eliminar de forma que se minimice el potencial de dispersar las partículas en el aire (p. ej., con mínima agitación, lejos de las superficies de trabajo).

7.3 Limpieza y Desinfección del CIP

La limpieza y desinfección del CIP se deben llevar a cabo a las frecuencias mínimas especificadas en la *Tabla 5*. Si el CIP contiene una bandeja de trabajo extraíble, se deben limpiar y desinfectar todos los lados y el área debajo de la bandeja de trabajo por lo menos una vez al mes.

1. Medir todas las superficies del CIP para detectar contaminación radioactiva y, de ser necesario, seguir los POE de la instalación para descontaminarlas.
2. Eliminar, de ser necesario, cualquier partícula, suciedad, o residuo con una solución apropiada (p. ej., *Agua Estéril para Inyección o Agua Estéril para Irrigación*) utilizando paños estériles que desprendan poca pelusa.
3. Aplicar un agente de limpieza seguido de un agente desinfectante o aplicar un limpiador desinfectante de un solo paso registrado en la EPA (o equivalente) y verificar que se respeta el tiempo de contacto especificado en las instrucciones del fabricante.
4. Aplicar alcohol isopropílico estéril al 70%.
5. Dejar secar la superficie por completo antes de iniciar las actividades correspondientes.
6. El CIP se debe limpiar con un paño y un agente esporicida por lo menos una vez al mes.

7.4 Desinfección de Suministros para Áreas Clasificadas y SRPA

No está permitido entrar cajas de embalaje u otros tipos de cartón ondulado o sin recubrir en áreas clasificadas (p. ej., lado limpio de la antesala) o dentro del perímetro de las SRPA. Antes de introducir elementos en un área clasificada o SRPA, éstos deben limpiarse con un paño y un agente esporicida, un limpiador desinfectante de un solo paso registrado en la EPA, o alcohol isopropílico estéril al 70% utilizando paños de poca pelusa. Una vez aplicado el agente esporicida o el desinfectante estéril a la superficie, se debe dejar actuar el producto sobre la superficie durante el tiempo de contacto mínimo especificado por el fabricante (ver *6.1 Requisitos Generales de Monitoreo*). El agente utilizado para desinfectar los envases debe ser compatible con éstos y no debe alterar la legibilidad de la etiqueta del producto.

Cualquier elemento transferido a un CIP desde un área clasificada o SRPA debe ser desinfectado con desinfectante estéril (p. ej., alcohol isopropílico estéril al 70%).

En el caso de los radiofármacos procesados por medios remotos en una celda para radioactivos, puede que no sea posible abrir los envases estériles (p. ej., jeringas, tapones para cierre Luer) mediante medios remotos dentro de un área ISO Clase 5. En tal caso, se pueden abrir y etiquetar adecuadamente las jeringas fuera del ambiente ISO Clase 5 y colocarse después en un blindaje o protección desinfectada, inmediatamente antes del siguiente ciclo de dispensación.

7.5 Desinfección de Sitios Críticos

Los sitios críticos (p. ej., tapones de viales) se deben limpiar con un paño con alcohol isopropílico estéril al 70%. El sitio crítico se debe limpiar con un paño de forma que se aplique una acción química y física para eliminar los contaminantes. El alcohol isopropílico estéril al 70% se debe dejar secar antes de perforar cualquier sitio crítico.

7.6 Limpieza y Desinfección de Elementos del Área de Cuidado del Paciente

La protección contra radiación y el equipo utilizados en un área clasificada/SRPA o un CIP que hayan sido expuestos a áreas de cuidado del paciente durante el proceso de administración se deben limpiar y desinfectar antes de devolverlos a cualquier

área clasificada (p. ej., zona amortiguadora o antesala) o SRPA, según indiquen las guías de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades¹ para equipo no crítico que requiere desinfección de bajo riesgo. Las jeringas utilizadas en un área de cuidado del paciente no se deben devolver al área clasificada (p. ej., zona amortiguadora o antesala) o el SRPA para reevaluarlas o desecharlas a menos que la jeringa esté en un envase impermeable sellado (p. ej., bolsa de plástico sellada) y éste se desinfecte antes de entrar en el área clasificada o el SRPA. Los equipos que se hayan expuesto a agujas y jeringas contaminadas con patógenos transmitidos por contacto sanguíneo y MR se consideran residuos mixtos (p. ej., protectores de jeringa y envases para transportar jeringas). Estos equipos se deben limpiar y desinfectar siguiendo las pautas indicadas en los POE de la instalación. Todo equipo que haya contenido o haya estado en contacto con residuos mixtos se debe limpiar y desinfectar con los agentes apropiados para sangre.

8. ASIGNACIÓN DE FLU

Las FLU están basadas en el riesgo de contaminación microbiana bajo la premisa de que los radiofármacos deben permanecer química y físicamente estables y de que el sistema de envase-cierre debe mantener su integridad hasta la FLU (ver la *Tabla 7*). El tiempo empieza en el momento de perforar por primera vez el vial estéril o de exponer alguna parte crítica del equipo (p. ej., punta de la jeringa, cono conector de aguja, o aguja) al aire ambiental, lo que ocurra primero. Las FLU en la *Tabla 7* son valores máximos en ausencia de pruebas de esterilidad, y las FLU asignadas pueden ser más breves debido a diversas razones que se exponen más adelante. La persona responsable de la manipulación asigna una FLU basándose en resultados de pruebas verificados, procedan éstos de pruebas realizadas en la propia instalación o de bibliografía de referencia con revisión por pares.

Tabla 7. Condiciones de Preparación para Radiofarmacéuticos Estériles

Condiciones de Preparación			
Manipulación	CIP	CIS	FLU (horas)
Uso inmediato	—	—	1
Sistema de infusión directa, solo una punción (p. ej., sistema de infusión a pacientes para PET, generador de Rb-82)	—	—	10
Dispensación, reenvasado, preparación, y preparación con desviaciones menores	ISO Clase 5	SRPA	12
Almacenamiento/elución de generadores de radionucleidos (p. ej., sistema de infusión indirecta; Tc-99m o Ga-68)	—	SRPA con recuento total de partículas en el aire ISO Clase 8	12
Almacenamiento/elución de generadores de radionucleidos (p. ej., sistema de infusión indirecta; Tc-99m o Ga-68)	—	Zona amortiguadora ISO Clase 8 o superior con una antesala ISO Clase 8 o superior	24
Dispensación, reenvasado, preparación, y preparación con desviaciones menores	ISO Clase 5	Zona amortiguadora ISO Clase 8 o superior con una antesala ISO Clase 8 o superior	24
Dispensación, reenvasado, preparación, y preparación con desviaciones menores, y preparaciones magistrales con componentes estériles	ISO Clase 5	Zona amortiguadora ISO Clase 7 o superior con una antesala ISO Clase 8 o superior	96
Dispensación, reenvasado, preparación, preparación con desviaciones menores, y preparaciones magistrales utilizando componentes no estériles y aplicando procedimientos de esterilización (p. ej., filtración con prueba del punto de burbuja) pero sin realizar las pruebas del capítulo <i>Pruebas de Esterilidad (71)</i>	ISO Clase 5	Zona amortiguadora ISO Clase 7 o superior con una antesala ISO Clase 8 o superior	24
Hemoderivados radiomarcados para uso inmediato (p. ej., eritrocitos marcados con Tc-99m)	—	—	1
Hemoderivados radiomarcados (p. ej., leucocitos radiomarcados)	CSB ISO Clase 5	Zona amortiguadora ISO Clase 7 o superior con una antesala ISO Clase 8 o superior	6 horas tras obtener la muestra de sangre

En el caso de preparaciones magistrales (estériles y no estériles), la FLU también depende del tiempo durante el cual se puedan mantener la calidad y la pureza apropiadas, incluida la pureza radioquímica, la pureza radionucleídica, y otros parámetros aplicables según se especifique en las monografías individuales o sea clínicamente apropiado.

¹ Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*, 2008.

En el caso de preparaciones con desviaciones menores en las que se usen kits de fabricación convencional (estériles y no estériles), el kit puede establecer o sugerir un tiempo límite de uso en las instrucciones de uso. En determinados radiofármacos, el tiempo de transporte, la disponibilidad de los radionucleidos, y otros factores pueden requerir que se extienda el tiempo límite de uso indicado o sugerido por el fabricante para cubrir las necesidades del paciente. Para poder asignar una FLU más amplia que el intervalo correspondiente al tiempo límite de uso indicado o sugerido por el fabricante se debe contar con evidencias de que es posible mantener la calidad y la pureza apropiadas, incluidas la pureza radioquímica y la pureza radionucleídica según se especifique en las monografías individuales, así como otros parámetros aplicables según sea clínicamente apropiado.

Al asignar una FLU a un radiofármaco se deben tener en cuenta diversos factores, según corresponda. Los aspectos a considerar incluyen, entre otros, lo siguiente:

- **Esterilidad:** Mantener la esterilidad es una de las principales preocupaciones al elaborar cualquier preparación o producto estéril. Seguir buenas prácticas asépticas de manipulación en un área con un ambiente controlado apropiadamente es el factor fundamental para garantizar esta esterilidad. Ver la *Tabla 7* para las FLU máximas. La FLU asignada no debe superar los tiempos relacionados con la esterilidad presentados en la *Tabla 7*, a menos que se pueda justificar un período mayor basándose en el capítulo *Pruebas de Esterilidad (71)*.
- **Pureza radioquímica:** Para mantener la pureza radioquímica se debe tener en cuenta una serie de factores como, por ejemplo, la temperatura de almacenamiento, la cantidad de radioactividad, la concentración de radioactividad, la presencia o ausencia de antioxidantes u otros agentes estabilizadores, y el tipo de envase (p. ej., vial de cristal versus jeringa de plástico). La FLU asignada debe estar basada en estudios de estabilidad en los cuales estas variables se hayan controlado y sean representativas de las condiciones de uso reales. Para aquellos factores que permitan un intervalo de valores (p. ej., temperatura de almacenamiento, cantidad de radioactividad, concentración de radioactividad), los estudios se deben realizar con los valores extremos de estos intervalos.
- **Pureza radionucleídica:** Dado que las impurezas radionucleídicas pueden decaer más despacio que el radionucleido primario, la pureza radionucleídica puede disminuir con el paso del tiempo. Por ejemplo, el cociente entre el Mo-99 (vida media de aprox. 66 horas) y el Tc-99m (vida media de aprox. 6 horas) aumenta de forma continua con el tiempo. De acuerdo con las monografías de la *USP* para los radiofármacos con Tc-99m, la impureza radionucleídica del Mo-99 no debe superar los 0,15 μ Ci de Mo-99 por mCi de Tc-99m en el momento de la administración. Es necesario calcular la pureza radionucleídica en el futuro para garantizar ésta que se mantiene durante toda la FLU asignada.
- **Edad del eluato generador:** A medida que un eluato generador decae, el radionucleido hijo deseado decae para formar otros nucleidos y potenciales productos radiolíticos, los cuales pueden interferir con la radiomarcación de los kits. Por ejemplo, el Tc-99m decae a Tc-99. Más importante aún, el aumento de peróxidos formados como radiación interactúa con las moléculas de agua. El aumento de Tc-99 y peróxidos puede interferir con la radiomarcación de muchos kits. La ampliación de la FLU para el pertecnetato Tc-99m destinado a la radiomarcación de kits debe tener en cuenta la formación de Tc-99 y peróxidos con el paso del tiempo.
- **Número de partículas:** Para partículas radiomarcadas, el número de partículas por unidad de radioactividad aumenta con el tiempo a medida que el radionucleido decae. Por ejemplo, la FLU para el agregado de albúmina Tc-99m [albúmina macroagregada (AMA)] debe tener en cuenta el aumento del cociente del número de partículas por unidad de radioactividad con el paso del tiempo. Es decir, si un kit de AMA se prepara de modo que la dosis radioactiva para un paciente sea de 200 000 partículas al momento de calibración, la misma dosis contendrá 700 000 partículas pasadas 10,85 horas de la calibración. Es necesario calcular el número de partículas de AMA en la dosis para un paciente para garantizar que se respeta el intervalo prescrito de partículas hasta la FLU asignada.
- **Actividad específica:** En el caso de algunos radiofármacos basados en receptores, la cantidad de masa puede influenciar la captación (es decir, un exceso de masa puede resultar en la saturación de los receptores y hacer que disminuya la captación prevista del radiofármaco). A medida que la radioactividad decae con el tiempo, la actividad específica disminuye y esto aumenta la masa por unidad de radioactividad. En tales situaciones, se debe garantizar que la dosis para un paciente no contiene más masa que el máximo especificado hasta la FLU asignada.
- **Tipo de contenedor:** Debido a que la estabilidad radioquímica u otros atributos de calidad de un radiofármaco se pueden ver afectados por las características de su envase, la FLU de una dosis de radiofármaco dispensada en una jeringa de plástico puede ser distinta a la FLU del mismo radiofármaco en un vial de cristal. Se debe determinar la FLU asignada en el envase de almacenamiento apropiado.
- **Viabilidad celular:** La viabilidad de células sanguíneas radiomarcadas (p. ej., leucocitos) disminuye con el tiempo y puede verse afectada también por otros factores como el medio de suspensión, la temperatura, y la agitación. La FLU asignada debe ser lo más breve posible según las circunstancias para maximizar la viabilidad celular.
- En el caso de radiofármacos fabricados que se distribuyen a farmacias nucleares u a otras instalaciones de cuidados médicos para su distribución/dispensación terminal, la FLU asignada de una dosis dispensada no puede superar la fecha/hora de caducidad de los radiofármacos fabricados.
- En el caso de radiofármacos preparados a partir de kits, la FLU de una dosis dispensada no puede superar la FLU asignada a la preparación terminada elaborada con el kit.
- Un radiofármaco no puede exceder la FLU más breve de ninguno de sus componentes.

La instalación debe tener políticas y POE apropiados sobre la asignación de FLU y guardar la documentación con los cálculos y los resultados de estudios aplicables. Los estudios de eficacia de radiomarcación y estabilidad radioquímica deben realizarse utilizando métodos de análisis para el control de calidad (QC, por sus siglas en inglés) descritos en las instrucciones del fabricante, las monografías y los capítulos generales de la *USP*, u otros métodos de análisis equivalentes y deben ser suficientemente rigurosos para poder considerar que los resultados tienen confianza estadística.

La instalación debe disponer de POE sobre la recopilación y evaluación de quejas relacionadas con el uso de radiofármacos con FLU asignadas. Asimismo, debe contar con políticas y POE sobre la reevaluación de FLU asignadas a partir de quejas

recibidas; ésta puede incluir la repetición de estudios y/o la ejecución de estudios adicionales sobre la eficacia de la radiomarcación y/o la estabilidad radioquímica.

9. DOCUMENTACIÓN

Se deben guardar los registros (en papel o formato electrónico), incluidos POE y políticas, de todas las actividades relacionadas al reenvasado, la preparación, la preparación con desviaciones menores, la preparación magistral, y el dispensado de radiofármacos. Estos registros incluyen, entre otros, los siguientes aspectos:

- Capacitación y evaluación del personal, incluida la evaluación visual de la competencia en la técnica aséptica, la validación, el uso de la vestimenta, la higiene de manos, la limpieza y desinfección del equipo/ambiente, el muestreo de las puntas de los dedos enguantados, y la evaluación del llenado de medios al principio y en adelante según los intervalos especificados.
- Pruebas y monitoreo de los controles ambientales tales como clasificación ISO, CAPH, presión diferencial, temperatura, humedad y resultados de la prueba de aire viable y las superficies y de partículas totales en el aire.
- Mantenimiento y limpieza/desinfección del equipo
- Pureza radioquímica del producto final y otros análisis, según corresponda, resultados de preparaciones, preparaciones con desviaciones menores, y preparaciones magistrales
- Registro Maestro de Formulación (MFR, por sus siglas en inglés) para las preparaciones con desviaciones menores y las preparaciones magistrales
- Validación de las pruebas de estabilidad para apoyar la FLU asignada indicada en los POE o derivada de bibliografía aceptada
- Investigaciones, acciones correctivas y seguimiento de los eventos hasta el final.

9.1 Registro Maestro de Formulación

Únicamente se requiere un registro maestro de formulación si se están elaborando preparaciones con desviaciones menores o preparaciones magistrales, según se describe en 11. *Preparación magistral*. No es necesario crear un registro maestro de formulación para preparaciones elaboradas siguiendo las instrucciones del fabricante.

En un registro maestro de formulación deben incluirse los siguientes datos:

- Nombre del radiofármaco
- Nombre, identidad, concentración, pureza, calidad, y cantidad de ingredientes junto con su documentación validada (p. ej., CoA)
- Procedimiento detallado (p. ej., calentamiento, componentes, tiempo de incubación)
- Intervalo de radioactividad
- Intervalo de volumen
- Equipo a utilizar
- CIP y CIS a utilizar, de requerirlos
- Pruebas de control de calidad a realizar para la liberación final del radiofármaco (p. ej., pureza radioquímica, pH)
- Procedimientos de despirogenización y procedimientos y validaciones de esterilidad, según corresponda, incluyendo los límites
- Personal capacitado
- Procedimiento de uso de vestimenta, si difiere del procedimientos estándar
- Envases
- Fuente de referencia para la asignación de las FLU y para las condiciones de almacenamiento

9.2 Registros para Preparaciones con Desviaciones Menores/Preparaciones Magistrales

Los registros para preparaciones con desviaciones menores o preparaciones magistrales deben incluir los siguientes puntos:

- Nombre del radiofármaco
- Forma física (p. ej., cápsula o solución)
- Nombre y cantidad de los ingredientes, incluida la hora de calibración de los ingredientes radioactivos (p. ej., 100 mCi de pertecnetato de sodio Tc-99m @ 1300)
- Volumen total
- Referencia al registro maestro de formulación
- Cualquier desviación del registro maestro de formulación, de haberla
- Nombre del proveedor o fabricante, número de lote, y fecha de caducidad de todos los componentes
- Nombre del preparador y nombre del supervisor (p. ej., ANP o médico AU)
- Fecha y hora de preparación
- Número de identificación interno asignado (p. ej., número de lote)
- Referencia única (p. ej., receta, números de pedido)
- FLU asignada y requisitos de almacenamiento
- Documentación de los resultados del QC

10. PREPARACIÓN

La persona responsable de preparar los radiofármacos debe garantizar que la preparación final cumple con las especificaciones de calidad y pureza hasta la FLU asignada. Esto incluye, según corresponda para cada preparación, la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica, la pureza química, y las propiedades físicas y químicas.

10.1 Preparación según Instrucciones del Fabricante

PREPARACIONES MAGISTRALES NO ESTÉRILES

En el caso de preparaciones magistrales no estériles deben seguirse las instrucciones de preparación del fabricante (p. ej., cápsulas o solución de NaI I-131), teniendo en cuenta las consideraciones apropiadas de seguridad contra radiación y los controles ambientales, si procede (p. ej., área de presión del aire negativa, campana extractora para químicos, filtros de carbón activado para la manipulación de radionucleidos potencialmente volátiles). El área debe estar adecuadamente limpia y despejada para garantizar la integridad y la calidad generales de los radiofármacos preparados. Con el fin de disminuir la probabilidad de contaminación con otros productos preparados, debe existir un proceso documentado para las actividades (p. ej., limpieza) entre ciclos de preparación de productos no estériles distintos.

PREPARACIONES ESTÉRILES

En el caso de las preparaciones estériles (incluidos los dispositivos intravasculares), se deben seguir las instrucciones de preparación del fabricante, teniendo en cuenta las consideraciones apropiadas de seguridad contra radiación, los controles ambientales apropiados, y las prácticas de manipulación aséptica para mantener la esterilidad. El estándar ambiental mínimo para la preparación de radiofármacos estériles con otro fin que el uso inmediato es provisto por un dispositivo o área clasificada ISO (ver la *Tabla 7*). Ver *5. Instalaciones y Controles Ambientales* y la *Tabla 7* para más detalles sobre la ubicación del CIP y la asignación de FLU.

10.2 Preparación con Desviaciones Menores

En algunos casos, los radiofármacos se preparan con desviaciones menores respecto a las instrucciones del fabricante, las cuales son necesarias para adaptarse a circunstancias que no se han contemplado en el etiquetado aprobado por la FDA. La sección *Advertencias Generales, 5.20.20.1 En Preparaciones Magistrales* incluye la declaración: "Se pueden presentar desviaciones en los procesos especificados o en los métodos de preparación magistral, pero no en sus ingredientes o proporciones, siempre que la preparación final cumpla con las normas pertinentes y se prepare siguiendo el proceso especificado". Sin embargo, excepto en el caso de unos escasos radiofármacos basados en receptores en los que la actividad específica es un parámetro importante, existe un gran intervalo de valores aceptables para la actividad específica y las proporciones de los ingredientes. Para los radiofármacos, en las desviaciones respecto a las instrucciones de preparación del fabricante se deben utilizar los mismos ingredientes, pero se pueden variar las proporciones.

Esto requiere la aplicación de pruebas de QC apropiadas dentro de la propia instalación, diseñadas para validar la pureza radioquímica del producto hasta la FLU o respaldadas por apropiadas publicaciones de referencia con revisión por pares sobre la desviación menor utilizada.

Los siguientes son ejemplos de algunas desviaciones menores:

- Alteración de la cantidad de radioactividad o el volumen añadido al vial
- Cambios en las operaciones paso a paso (p. ej., diluir pertechnetato de sodio Tc-99m después y no antes de su agregado al vial)
- Uso de equipo o dispositivos alternativos (p. ej., bloque de calentamiento en lugar de baño de agua caliente, tamaño de aguja distinta, materiales de protección distintos)
- Uso de métodos de pruebas de QC distintos a los descritos en el etiquetado del producto (p. ej., pureza radioquímica)
- Filtración de azufre coloidal marcado con Tc-99m

10.3 Preparación de Hemoderivados Radiomarcados

La manipulación de sangre y la radiomarcación de hemoderivados requieren prestar una atención especial a los riesgos biológicos y se deben manipular con precauciones estándares utilizando técnicas asépticas para evitar introducir nuevos microorganismos en la preparación que será administrada. Debido a la potencial presencia de microorganismos en la muestra de sangre original, la preparación debe administrarse lo antes posible y nunca pasadas las 6 horas de haberla obtenido del paciente o del banco de sangre.

La presencia de microorganismos en una muestra de sangre puede presentar un riesgo para la persona que realiza la preparación y un riesgo de contaminación cruzada con otras muestras de sangre u otros radiofármacos no relacionados con la sangre. El equipo y los suministros nunca se deben utilizar para otras actividades a menos que primero se limpien y desinfecten meticulosamente. Las siguientes son algunas de las precauciones especiales que se deben considerar en la radiomarcación de componentes sanguíneos con otros fines que el uso inmediato:

- Debe existir una separación física total (ya sea con una pared fija o una móvil) entre las áreas en las que se manipulan hemoderivados y las áreas en las que se manipulan otros productos no relacionados con la sangre. Se requiere una cabina de seguridad biológica ISO Clase 5 en una zona amortiguadora ISO Clase 7 para los procesos de radiomarcación de sangre. Si hay más de un CIP ISO Clase 5 dentro de la zona amortiguadora ISO Clase 7, la instalación debe contar con políticas y

POE que incluyan la certificación del CIS conforme cumple con las condiciones de calidad del aire en condiciones operativas dinámicas y con la ocupación máxima permitida.

- Realizar únicamente un procedimiento de radiomarcación por CIP a la vez. Nunca deben manipularse hemoderivados de más de un paciente en la misma estación de trabajo al mismo tiempo. Cada área debe contar con sus propios suministros, equipo (calibrador de dosis incluido), y un contenedor de residuos de uso exclusivo de modo que no se compartan estos elementos ni coincidan en las áreas comunes.
- Limpiar y desinfectar meticulosamente la cabina de seguridad biológica ISO Clase 5 y todo el equipo reutilizable en su interior antes de empezar un nuevo procedimiento de radiomarcación de hemoderivados.
- Si no se dispone de un calibrador de dosis de uso exclusivo, entonces se debe aplicar un modo para prevenir que los envases de sangre contaminen el calibrador de dosis o se deben limpiar y desinfectar el porta viales/jeringas y la camisa protectora del calibrador una vez finalizado el radioensayo.
- La centrífuga debe estar ubicada dentro de la zona amortiguadora ISO Clase 7 usada exclusivamente para procesos de radiomarcación de hemoderivados.
- Utilizar de forma exclusiva (para cada procedimiento de radiomarcación) los consumibles (p. ej., inyección de cloruro de sodio al 0,9%, diluyente, tubos, jeringas, y otros suministros) necesarios para cada procedimiento de radiomarcación de un paciente individual.
- Todos los tubos y jeringas que hayan estado en contacto con los hemoderivados del paciente deben estar claramente etiquetados con el nombre del paciente y por lo menos un identificador adicional (p. ej., fecha de nacimiento, número de historial médico, código de barras).
- Utilizar protectores de jeringas y protectores de viales destinados únicamente a estas tareas.
- Eliminar y sustituir cualquier elemento de la vestimenta que se introduzca en la cabina de seguridad biológica ISO Clase 5 antes de manipular cualquier otro elemento que no esté relacionado con este procedimiento.
- Retirar todos los elementos desechables de la cabina de seguridad biológica ISO Clase 5 utilizados en cada procedimiento de radiomarcación.
- Limpiar y desinfectar todos los equipos y componentes reutilizables (p. ej., cabina de seguridad biológica, centrífuga, calibrador de dosis, protectores de jeringas, protectores de viales, protectores para el transporte de jeringas y cajas de envío) después de cada procedimiento de radiomarcación antes de volverlos a utilizar. Los POE y políticas deben definir los procesos de limpieza y desinfección, incluido el uso de un limpiador desinfectante de un solo paso registrado en la EPA (o equivalente) con actividad contra patógenos transmitidos por sangre seguido de alcohol isopropílico estéril al 70%. Aplicar alcohol isopropílico estéril al 70% no es suficiente.
- Tras completar los procedimientos de radiomarcación de sangre, seguir los requisitos expuestos en *4.5 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Zonas Amortiguadoras y Áreas Segregadas para Procesamiento de Radiofármacos*.

10.4 Preparación de Eritrocitos Radiomarcados para Uso Inmediato

El marcado de eritrocitos in vitro debe prepararse siguiendo las siguientes condiciones:

- Se debe designar un espacio de uso exclusivo para la manipulación de sangre durante todo el proceso de radiomarcación de sangre. Esta área debe estar despejada y no debe usarse para ninguna otra preparación o manipulación radiofarmacéutica hasta completar la limpieza y desinfección.
- Se debe realizar solo un procedimiento de radiomarcación a la vez o disponerse de procesos documentados que mantengan la integridad de las muestras y el ambiente.
- Se debe utilizar un equipo de uso exclusivo para los procedimientos de radiomarcación de sangre (p. ej., bloque en L, protector de jeringas, protector de viales, pinzas, soporte de seguridad para tapar jeringas "needle recapper").
- Si no se dispone de un calibrador de dosis de uso exclusivo, entonces se debe aplicar un modo para prevenir que los envases de sangre contaminen el calibrador de dosis o se debe utilizar un procedimiento de limpieza y desinfección con un producto apropiado para descontaminar el porta viales/jeringas y la camisa protectora del calibrador una vez finalizado el radioensayo.
- Se debe utilizar un procedimiento de limpieza y desinfección con productos apropiados para descontaminar el área y el equipo antes de la radiomarcación y una vez concluida ésta y eliminados todos los componentes desechables.
- Seguir los requisitos de *4.4 Higiene de las Manos y Uso de Vestimenta para Preparaciones de Uso Inmediato*.
- El tiempo de inicio de la preparación debe empezar en el momento de perforar por primera vez el envase o de exponer alguna parte crítica del equipo (p. ej., punta de la jeringa, cono conector de aguja, o aguja) al aire ambiental, lo que ocurra primero.
- FLU de 1 hora (ver la *Tabla 7*).

11. PREPARACIÓN MAGISTRAL

Toda actividad de preparación magistral debe estar basada en un procedimiento escrito prestablecido y debe incluir la actualización de los registros de preparación magistral. Los registros de preparación magistral deben permitir rastrear la operación (ver *9. Documentación*).

Todas las preparaciones magistrales estériles que utilicen técnicas asépticas se deben llevar a cabo en CIP ISO 5. Ver *5.7 Controles Ambientales* y la *Tabla 7* para más detalles sobre la ubicación del CIP y la aplicación de las FLU para radiofármacos.

No se deben realizar preparaciones magistrales de radiofármacos que hayan sido retirados del mercado debido a motivos de seguridad o de falta de eficacia, excepto si forman parte de un estudio de investigación aprobado por una comisión de revisión institucional. No se deben realizar preparaciones magistrales de radiofármacos que sean básicamente copias de

radiofármacos comercializados aprobados por la FDA a menos que exista una modificación que genere una diferencia clínica para un paciente individual identificado, según determine el prescriptor de la receta.

11.1 Preparación Magistral de Radiofármacos No Estériles

La preparación magistral de radiofármacos no estériles es el proceso de combinar, mezclar, diluir, reunir, reconstituir o alterar de otra forma a la indicada en las instrucciones del fabricante un medicamento o sustancia farmacéutica a granel para crear un radiofármaco no estéril. Los siguientes ejemplos son formas de preparación magistral de radiofármacos no estériles: cambio de una forma farmacéutica de cápsula a solución, cambio de una forma farmacéutica de administración intravenosa a oral, y radiomarcación de alimentos para la administración oral (p. ej., azufre coloidal marcado con Tc-99m en huevos). Las áreas designadas para la preparación magistral no estéril deben estar limpias y despejadas y encontrarse separadas de las áreas designadas para la elaboración de radiofármacos estériles. La preparación magistral debería tener en cuenta los requisitos de autorización para MR relacionados con las consideraciones apropiadas de seguridad contra radiación y utilizar controles ambientales apropiados, si corresponde (p. ej., campana extractora para químicos, filtros de carbón activado para la manipulación de radionucleidos potencialmente volátiles). La ubicación del equipo y los materiales debe efectuarse siguiendo un diseño que prevenga la contaminación cruzada.

Cuando sea posible, debe utilizarse un equipo desechable para reducir la probabilidad de contaminación cruzada. Cada preparación magistral debe tener un registro maestro de formulación único (ver 9.1 *Registro Maestro de Formulación*). La información sobre la preparación se documenta en un registro de preparación magistral (ver 9.2 *Registros para Preparaciones con Desviaciones Menores/Preparaciones Magistrales*). En el registro maestro de formulación se detalla la elección de todos los componentes. Los ingredientes deben obtenerse de fuentes acordes a este orden de preferencia: Producto aprobado por la FDA; instalación registrada con la FDA; y por último, si no es posible obtener los ingredientes para la preparación magistral de ninguna de estas dos fuentes, en el registro maestro de formulación se debe detallar la elección de un material adecuado para el uso previsto. En el registro maestro de formulación se debe establecer la identidad, concentración, pureza, y calidad de los ingredientes mediante métodos validados (p. ej., CoA). Los requisitos para componentes alimenticios orales no estériles se limitan a la descripción común de producto para uso alimentario y no es necesario que se establezca su identidad por medios validados.

Deben validarse las FLU de los radiofármacos de preparación magistral teniendo en cuenta la estabilidad de los ingredientes, los envases intermedios, el envase final, y las condiciones de almacenamiento. Una FLU no puede superar la fecha de caducidad indicada en el etiquetado de cualquiera de los componentes de la preparación magistral. Si un radiofármaco de preparación magistral incluye componentes de otras preparaciones o preparaciones con desviaciones menores, la FLU del radiofármaco de preparación magistral final no debe superar la FLU restante más breve de cualquiera de estos componentes.

11.2 Preparación Magistral Estéril

Algunas actividades de preparación magistral implican solo la adición al radiofármaco de un medicamento de fabricación convencional (p. ej., *Ácido Ascórbico, Inyección, Clorhidrato de Lidocaína, Inyección, Bicarbonato de Sodio, Inyección*) aprobado por la agencia reguladora apropiada.

Para determinar la FLU apropiada, el personal responsable de la preparación magistral debe tener en cuenta todas las posibles interacciones entre los componentes, como por ejemplo una alteración de la estabilidad química, la estabilidad radioquímica, la solubilidad, u otros parámetros (p. ej., osmolalidad) relacionados con cambios en el pH, los excipientes, u otros factores. En algunos casos, esto puede requerir pruebas sistemáticas de QC a lo largo del tiempo para validar la pertinencia de una FLU particular.

Otra actividad considerada como una actividad de preparación magistral es la partición de kits de comercialización convencional. La partición del kit (también denominada "fraccionamiento") puede usarse para dar respuesta a las necesidades del paciente. Por ejemplo, se pueden reconstituir los contenidos de un vial de un kit con una inyección de cloruro de sodio al 0,9% y transferir los alícuotas a otros envases para su almacenamiento y posterior radiomarcación. Para determinar la FLU apropiada, la persona responsable debe tener en cuenta todas las posibles interacciones de los componentes del kit con estos otros envases (p. ej., paredes del envase, cierres), así como posibles alteraciones de la estabilidad (p. ej., estabilidad física, estabilidad química) que puedan afectar a los rendimientos de la radiomarcación o a los parámetros de desempeño. Se requieren pruebas sistemáticas de QC para validar la pertinencia de una FLU particular.

11.3 Preparación Magistral Estéril con Fármacos o Componentes No Estériles

Algunas actividades de preparación magistral estéril implican el uso de materiales distintos a los productos de comercialización, como son por ejemplo los fármacos y/o los radionucleidos. Si uno o más materiales o componentes no cuentan con certificación sobre su esterilidad y apirogenicidad, debe realizarse un procedimiento de esterilización (p. ej., filtración con prueba del punto de burbuja) y un análisis según la descripción en (85). Al determinar la FLU apropiada, la persona designada para la preparación magistral es responsable de garantizar que la preparación final cumple con los criterios de aceptación o los estándares preestablecidos referentes a la identidad, la calidad, y la pureza, por lo que debe tener en cuenta todas las posibles interacciones entre los componentes, como por ejemplo una alteración de la estabilidad química, la estabilidad radioquímica, la solubilidad, u otros parámetros (p. ej., osmolalidad) relacionados con cambios en el pH, los excipientes, u otros factores. Esto puede requerir pruebas para validar la pertinencia de una FLU particular.

Si la preparación magistral involucra una sustancia farmacéutica a granel, el radiofármaco debe cumplir con los estándares de la monografía *USP* o *NF* aplicable, en caso de que exista una, o ser un componente de un medicamento aprobado. A efectos de este capítulo, el término "sustancia farmacéutica a granel" incluye los radionucleidos, ligandos, u otras sustancias, tales como los precursores que serán ingredientes activos en el radiofármaco final. Cada sustancia farmacéutica a granel debe estar

fabricada por centros farmacéuticos registrados con la FDA y debe ir acompañada de un CoA válido o de procedimientos de pruebas equivalentes.

Si la preparación magistral implica excipientes u otras sustancias inactivas, éstos deben cumplir con los estándares de la monografía *USP* o *NF* aplicable, en caso de que exista una. También pueden utilizarse excipientes u otros ingredientes inactivos que sean productos aprobados fabricados por un centro farmacéutico registrado con la FDA.

12. DISPENSACIÓN

12.1 Dispensación y radioensayo

El término “dispensación” se refiere a las manipulaciones necesarias para transferir la cantidad recetada o encargada de radiofármaco al envase final (p. ej., jeringa o vial). La dispensación puede realizarse desde envases monodosis o multidosis de preparaciones, preparaciones con desviaciones menores, preparaciones magistrales de radiofármacos, o radiofármacos de fabricación convencional; puede implicar cambios de aguja, la fijación de un tapón estéril, o la dilución (p. ej., añadiendo una inyección de cloruro de sodio al 0,9%) en el envase final. Para radiofármacos no estériles, un ejemplo sería el hecho de obtener 1 cápsula de un envase con 1 o más cápsulas. Para radiofármacos estériles, sería la acción de extraer un volumen de solución de un envase monodosis o multidosis con una jeringa. El etiquetado de la dosis final lista para el paciente o de la cantidad encargada de radiofármaco también forma parte del proceso de dispensación.

Excepto para un envase del fabricante sin abrir, la dosis final o la cantidad encargada deben ser sometidos a radioensayos (en un calibrador de dosis). La actividad medida debe corregirse matemáticamente considerando el decaimiento radioactivo hasta el momento previsto de administración (momento de calibración) (ver *14. Garantía de Calidad y Control de Calidad*). La actividad al momento de calibración siempre debe encontrarse dentro de los límites federales, estatales y locales de variación.

12.2 Etiquetado

El etiquetado de radiofármacos puede estar regulado por la jurisdicción de numerosas agencias reguladoras. Los distintos consejos de farmacia y otros organismos reguladores pueden tener normas y/o estatutos muy específicos sobre este proceso. Los requisitos especificados en este capítulo deben considerarse como los requisitos mínimos para el etiquetado del envase interior (p. ej., jeringa, vial) y la protección exterior (p. ej., protección de jeringa o vial). Por lo tanto, todo el personal que distribuya y/o dispense radiofármacos debe verificar que el etiquetado de todos los productos cumple con los requisitos de las agencias reguladoras.

La etiqueta del envase interior debe contener la siguiente información:

- Símbolo estándar de radiación
- La declaración “Precaución—Material Radioactivo”
- En todos los productos terapéuticos y hemoderivados, el nombre o identificador del paciente
- Radionucleido y forma química (nombre genérico)
- Radioactividad a la fecha y hora de calibración

La etiqueta del protector exterior debe contener la siguiente información:

- Símbolo estándar de radiación
- La declaración “Precaución—Material Radioactivo”
- En todos los productos terapéuticos y hemoderivados, el nombre o identificador del paciente
- Radionucleido y forma química (nombre genérico)
- Radioactividad a la fecha y hora de calibración
- Volumen o número de unidades dispensadas (p. ej., 2 cápsulas), según corresponda
- Fecha de caducidad o FLU del producto (ver la *Tabla 7*), según corresponda, e instrucciones especiales de almacenamiento y manipulación para medicamentos que no sean de uso inmediato (p. ej., refrigeración, resuspensión)
- Vía de administración

12.3 Sistemas de Infusión Directa

La información en esta sección se limita a la esterilidad y la técnica aséptica para sistemas de infusión directa. Los sistemas de infusión descritos son dispositivos médicos autorizados por la FDA o generadores de infusión directa aprobados por la FDA sin un ambiente ISO 5. En el proceso general de aprobación del sistema se tiene en cuenta la forma en que se usan todas las soluciones necesarias (p. ej., radiofármaco y eluyente/diluyente) en combinación con el sistema. Por lo tanto, todos los operadores de sistemas de infusión directa deben seguir las “Instrucciones de Uso” indicadas en el etiquetado del dispositivo.

- Los generadores de infusión directa (p. ej., inyección de cloruro de rubidio Rb 82) pueden emplear un envase de eluyente (p. ej., una bolsa de inyección de cloruro de sodio al 0,9%) para que se pueda administrar el eluato directamente al paciente.
- Los dispositivos de infusión directa (p. ej., sistema portátil de infusión a pacientes para PET) ofrecen un método de dispensación y administración directa al paciente desde un envase multidosis del radiofármaco (p. ej., inyección de fludesoxiglucosa F 18) y el diluyente (p. ej., inyección de cloruro de sodio al 0,9%) para reducir la exposición del personal a la radiación.

En cada una de estas situaciones, el envase del radiofármaco debe fijarse al sistema de infusión directa correspondiente o perforarse con la aguja de éste. Puesto que los sistemas de infusión directa están destinados a ser utilizados para varios pacientes

durante varias horas, podría haber problemas de esterilidad si no se utilizan de la forma apropiada. Así pues, el operador del sistema debe tener en cuenta los siguientes parámetros:

- La fijación o perforación de la preparación debe realizarse en un ambiente definido.
- Para estos sistemas de infusión directa se permite la manipulación aséptica en aire ambiental con una FLU máxima de 10 horas (ver la *Tabla 7*).
- La bolsa de cloruro de sodio al 0,9% fijada al dispositivo solo puede perforarse una vez y no puede usarse durante más de 10 horas. La bolsa debe estar etiquetada con la fecha y la hora de perforación y la FLU.
- Cualquier parte no estéril del dispositivo que pueda estar en contacto con el septo del vial del radiofármaco debe ser desinfectada con alcohol isopropílico estéril al 70% antes de perforar el vial con la aguja.
- El septo de todos los viales y los puertos de todas las bolsas de diluyentes deben limpiarse con un paño con alcohol isopropílico estéril al 70% antes de perforarlos.
- Cuando se perfora un vial en aire ambiental, solamente podrá perforarse una vez.
- Si surgen problemas con el dispositivo de infusión, no se puede volver a perforar ningún envase estéril asociado con el sistema ni a transferir al CIP para seguir manipulándolo, sino que el envase y su contenido deberán ser desechados.

12.4 Transporte de Generadores entre Instalaciones

Se deben seguir los siguientes estándares cuando se transporten generadores entre instalaciones:

- La aguja y/o los puertos del generador se deben tapar con protectores estériles en un aire de calidad ISO Clase 8 o superior.
- El generador se debe envasar y transportar de modo que se mantenga la integridad y la esterilidad del sistema generador.

13. REENVASADO

El término “reenvasado” se refiere al acto de retirar un radiofármaco de fabricación convencional del envase en el que lo distribuyó el fabricante original y colocarlo en un envase distinto sin ninguna manipulación adicional del producto. El reenvasado incluye también el acto de colocar los contenidos de varios envases de un mismo medicamento terminado en un único envase, siempre y cuando éste no contenga otros ingredientes. El reenvasado está permitido para radiofármacos no estériles (p. ej., cápsulas orales de yoduro de sodio I-131) y radiofármacos estériles (p. ej., inyección de cloruro talioso Tl 201).

Excepto para unidades de dosificación del fabricante sin abrir (p. ej., cápsulas, viales Xe-133), los radiofármacos reenvasados deben ser sometidos a análisis radioactivos (en un calibrador de dosis). La etiqueta del envase interior debe contener la siguiente información:

- Símbolo estándar de radiación
- La declaración “Precaución—Material Radioactivo”
- Radionucleido y forma química (nombre genérico)
- Radioactividad con las unidades en el momento de la calibración y la hora de calibración

La etiqueta del protector exterior debe contener la siguiente información:

- Símbolo estándar de radiación
- La declaración “Precaución—Material Radioactivo”
- Radionucleido y forma química (nombre genérico)
- Radioactividad con las unidades en el momento de la calibración y la hora de calibración
- Volumen, o número de unidades (p. ej., cápsulas), según corresponda
- Fecha de caducidad o FLU del producto (ver la *Tabla 7*), según corresponda
- Instrucciones especiales de almacenamiento y manipulación

14. GARANTÍA DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD

La garantía de calidad (QA, por sus siglas en inglés) es un sistema de procedimientos, actividades y supervisión que garantiza que el procesamiento de radiofármacos cumple sistemáticamente con los estándares de calidad (ver *Garantía de Calidad en la Preparación Magistral* (1163)). El control de calidad (QC, por sus siglas en inglés) es el muestreo, las pruebas, y la documentación de resultados que, en su conjunto, garantizan que se han cumplido las especificaciones antes de la liberación de un radiofármaco.

Los programas de QA y QC de una instalación deben establecerse formalmente y documentarse en POE que garanticen que todos los aspectos de la manipulación de radiofármacos se llevan a cabo de acuerdo con lo expuesto en este capítulo y con las leyes y normas federales, estatales y locales aplicables. Una persona designada debe garantizar que la instalación cuenta con programas de QA y QC formales y por escrito, destinados a establecer un sistema de:

1. Cumplimiento de los procedimientos,
2. Prevención y detección de errores y de otros problemas de calidad,
3. Evaluación de quejas y eventos adversos, e
4. Investigaciones y acciones correctivas apropiadas.

Los POE deben describir los roles, las tareas, y la capacitación del personal responsable de cada aspecto del programa de QA. El programa general de QA y QC debe ser revisado por la persona designada por lo menos una vez cada 12 meses. Se deben documentar los resultados de la revisión e iniciar las acciones correctivas apropiadas si es preciso.

14.1 Notificación y Retiro de Radiofármacos Dispensados que no Cumplen las Especificaciones

Si un radiofármaco se dispensa o administra antes de conocer los resultados de las pruebas de liberación, la instalación debe disponer de POE para:

1. Notificar inmediatamente al prescriptor de la receta, del incumplimiento de las especificaciones con el potencial de provocar daño al paciente (p. ej., esterilidad, concentración, pureza, endotoxinas bacterianas, u otros atributos de calidad), y
2. Determinar si es necesario retirar el radiofármaco.

La POE sobre el retiro de radiofármacos dispensados que no cumplen las especificaciones debe contener procedimientos para:

- Determinar la gravedad del problema y la urgencia de implementación y finalización del retiro
- Determinar la distribución de cualquier radiofármaco afectado, incluida la fecha y cantidad
- Identificar a los pacientes tratados con el radiofármaco
- Diseñar la disposición y conciliación del radiofármaco retirado

La instalación debe documentar la implementación de los procedimientos de retiro. Se debe informar a los cuerpos reguladores apropiados del retiro según estipulen las leyes y normas de la autoridad reguladora correspondiente (p. ej., consejos estatales de farmacia, departamento estatal de salud).

14.2 Gestión de Quejas

Las instalaciones de radiofármacos deben elaborar e implementar POE sobre la gestión de quejas. Las quejas pueden incluir preocupaciones o quejas relacionadas con la calidad y el etiquetado del envase de un radiofármaco específico, así como con posibles reacciones adversas.

La persona designada debe revisar todas las quejas con el fin de determinar si indican posibles problemas de calidad del radiofármaco en cuestión. De ser así, debe efectuarse una investigación sobre la causa potencial del problema. Dicha investigación debe considerar si el problema de calidad podría afectar a otros radiofármacos. En caso de ser necesaria una acción correctiva, ésta se debe aplicar a todos los radiofármacos potencialmente afectados. Se debe considerar si es preciso iniciar un retiro de los radiofármacos potencialmente afectados y si cabe detener el proceso de preparación magistral estéril hasta que se hayan identificado y corregido todos los problemas subyacentes.

La instalación debe conservar un registro (escrito o electrónico) de fácil acceso sobre cada queja, independientemente de la fuente de la queja (p. ej., correo electrónico, teléfono, correo postal). El registro debe contener el nombre de la persona que ha emitido la queja, la fecha de recepción de la queja, la naturaleza de la queja, la respuesta a la queja, y, si se conoce, el nombre y la concentración del radiofármaco y el número de identificación interno asignado (p. ej., receta, pedido, o número de lote).

El registro también debe incluir los resultados de cualquier investigación y seguimiento. Los registros de quejas deben ser fáciles de acceder para poderlos revisar y evaluar posibles tendencias y deben conservarse de acuerdo con lo estipulado en los requisitos de conservación de registros expuestos en 9. *Documentación*. Si se ha devuelto un radiofármaco relacionado con una queja, éste debe ponerse en cuarentena hasta destruirlo tras completar la investigación y de acuerdo con las leyes y normas jurisdiccionales correspondientes.

14.3 Informes de Eventos Adversos

Se debe informar de los eventos adversos potencialmente asociados con la calidad de un radiofármaco de acuerdo con los POE de la instalación y todas las leyes y normas jurisdiccionales correspondiente. Asimismo, cualquier evento adverso potencialmente asociado con la calidad de una preparación radiofarmacéutica debe ser notificado al cuerpo regulador jurisdiccional correspondiente (p. ej., consejos estatales de farmacia, departamentos estatales de salud, la FDA mediante el programa MedWatch para medicamentos para humanos).

GLOSARIO

Administración: La aplicación directa e inmediata de un preparado radiofarmacéutico a un paciente mediante la inyección, infusión, ingestión, u otra forma de aplicación de un preparado radiofarmacéutico en su forma final.

Esclusa de aire: Espacio con puertas con enclavamiento construido para mantener el control de la presión del aire cuando se transfieren elementos entre dos áreas contiguas.

Antesala: Área con un grado ISO Clase 8 o mejor, con puertas y paredes fijas, en la que se llevan a cabo la higiene de manos del personal, los procedimientos de vestimenta, y otras actividades que generan altos niveles de partículas. La antesala es el área de transición entre el área no clasificada de una instalación y la zona amortiguadora clasificada.

Procesamiento o preparación asépticos: Proceso por el cual se combinan componentes estériles separados (p. ej., medicamentos, envases, o cierres) en condiciones que mantienen su esterilidad.

Técnica aséptica: Métodos utilizados durante el procesamiento de radiofármacos para mantener objetos y áreas libres de microorganismos y, por lo tanto, para minimizar el riesgo de infección del paciente. Se obtiene mediante prácticas que mantienen el recuento microbiano a un mínimo prácticamente irreducible.

Tan bajo como sea razonablemente posible (ALARA, por sus siglas en inglés): El esfuerzo de mantener la exposición a radiación ionizante tan por debajo de los límites de dosificación como sea factible. Estos esfuerzos deben ser consistentes con el objetivo por el cual se está realizando la actividad autorizada, en relación con el uso de materiales autorizados en el interés público. Limitar el tiempo de exposición, utilizar el tipo de protección adecuada, y mantener la mayor distancia posible con todas las fuentes de radioactividad son los principios básicos (es decir, tiempo, distancia, protección) para seguir con éxito las directrices de ALARA.

Farmacéutico nuclear autorizado (ANP, por sus siglas en inglés): Farmacéutico reconocido por la U.S. Nuclear Regulatory Commission (Comisión Nuclear Reglamentaria de los EE.UU.) o una agencia del Estado Miembro por cumplir los requisitos de capacitación y experiencia necesarios para desarrollar la práctica de la farmacia nuclear.

Usuario autorizado (AU, por sus siglas en inglés): Médico reconocido por la U.S. Nuclear Regulatory Commission (Comisión Nuclear Reglamentaria de los EE.UU.) o una agencia del Estado Miembro por cumplir los requisitos de capacitación y experiencia necesarios para utilizar material radioactivo con fines médicos especificados.

Fecha Límite de Uso (FLU): La fecha y hora asignadas tras la cual no debe administrarse un radiofármaco.

Cabina de seguridad biológica (CSB), Clase II: Cabina ventilada con un frente abierto, con flujo de aire con filtración HEPA, unidireccional descendente y hacia el interior y con una salida de aire con filtración HEPA.

Hemoderivados: Cualquier constituyente de la sangre separado por medios físicos o mecánicos (p. ej., glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas).

Zona Amortiguadora: Área con una calidad ISO Clase 8 o superior, con puertas y paredes fijas, en la que se encuentran físicamente los CIP que generan y mantienen el ambiente ISO Clase 5. La zona amortiguadora solamente es accesible a través de la antesala.

Pureza química: La fracción de total de las especies químicas presentes en un radiofármaco que corresponde a los componentes químicos especificados. La impureza química es la presencia de un químico no-radioactivo no deseado.

Área clasificada: Área que mantiene una clasificación de la calidad del aire basada en las guías ISO (es decir, antesala, zona amortiguadora). Ver la *Clase ISO*.

Agente de limpieza: Material destinado a eliminar residuos (p. ej., suciedad, restos, microbios, y fármacos o productos químicos residuales) de las superficies.

Preparación magistral: El proceso de combinar, añadir y mezclar, reunir, o alterar de cualquier otro modo (excepto por preparación con desviaciones menores) un radiofármaco de fabricación convencional o de sintetizar/formular un radiofármaco a partir de fármacos a granel y radionucleidos. Ver *Preparación con desviaciones menores*.

Sistema de envase-cierre: Componentes del envase que contienen el radiofármaco o entran en contacto con éste y que mantienen la integridad del radiofármaco. Algunos ejemplos son, entre otros, los viales, tubos y jeringas.

Sitio crítico: Ubicación que incluye cualquier abertura (p. ej., conos conectores de agujas) o superficie de componentes o para el paso de líquidos (p. ej., septos de viales, puertos de inyección) que, al exponerse, queda en riesgo de contaminarse por el contacto directo con el aire (p. ej., ambiental o filtrado por HEPA), la humedad (p. ej., secreciones orales o mucosas), o el contacto humano.

Persona designada: Persona o personas responsables del desempeño y el funcionamiento de las instalaciones de procesamiento de radiofármacos y del personal que prepara, elabora las preparaciones magistrales, dispensa, y reenvasa radiofármacos.

Sistema de infusión directa: Dispositivo médico autorizado por la FDA y utilizado para dispensar y/o administrar radiofármacos a diversos pacientes. Los estándares expuestos en este capítulo atañen a dispositivos con aire ambiental que no cuentan con un ambiente ISO Clase 5.

Área de procesamiento directa (APD): Área dentro de un CIP ISO Clase 5 donde los sitios críticos están expuestos al aire unidireccional filtrado por HEPA, conocido también como primer aire.

Desinfectante: Agente químico o físico utilizado en superficies y objetos inanimados para destruir la contaminación microbiológica (p. ej., hongos, virus, y bacterias) cuando se utiliza en las concentraciones apropiadas y durante el tiempo de contacto apropiado. Los agentes desinfectantes esporicidas se consideran una clase especial de desinfectantes que también son eficaces contra endosporas bacterianas y esporas fúngicas.

Dispensar: La manipulación o el etiquetado de un radiofármaco para darle su forma final para administración, por lo general obtenida de un envase monodosis o multidosis (p. ej., extraer un volumen de producto o preparación terminados de un vial para introducirlo en una jeringa). Este proceso se realiza bajo la supervisión de un médico o farmacéutico y, en el caso de los radiofármacos, incluye la dilución con un diluyente apropiado o el ajuste de la actividad en una dosificación individualizada.

Combinación de dosis: La combinación de dosis de dos o más jeringas para obtener la dosis necesaria para un paciente; ver también "reenvasado".

Partición de dosis: La partición de una dosis unitaria destinada a un paciente para usarla con más de un paciente.

Condiciones operativas dinámicas: Condiciones en el SRPA o en el área clasificada en las cuales está presente el personal encargado del funcionamiento realizando o simulando una actividad. El CIP debe contener equipo y materiales utilizados regularmente para el procesamiento de radiofármacos (p. ej., materiales absorbentes que desprendan poca pelusa, calibrador de dosis, protectores de jeringa).

Fecha de caducidad: Para radiofármacos de fabricación convencional, la fecha (y hora) especificadas tras la cual no debe administrarse un producto. La fecha de caducidad viene determinada por el fabricante.

Primer aire: El aire que sale del filtro HEPA en una corriente unidireccional.

Vestimenta: Guantes, batas, cubrecalzados, gorras (que cubran las orejas y todo el pelo), máscaras faciales (que cubran la barba), mascarillas, y otros elementos diseñados para reducir el desprendimiento de partículas del personal y para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica de los radiofármacos.

Filtración de aire de alta eficiencia para partículas (HEPA, por sus siglas en inglés): Filtración que utiliza un filtro de aire probado y certificado diseñado para eliminar el 99,97% de las partículas del aire, de 0,3 micrones de diámetro o mayores, que lo atraviesan.

Celda para radioactivos (Celda caliente): Dispositivo utilizado para proteger y contener los materiales radioactivos. Los materiales protectores (p. ej., plomo) generalmente están incorporados a la estructura de la propia unidad. El personal encargado de los radiofármacos desarrolla la mayoría de las tareas que se realizan dentro de la celda para radioactivos desde el exterior de la unidad. Para ello se utilizan sistemas de manipulación remota (p. ej., brazo manipulador, sistema automatizado de dispensación) de distinta índole. La celda para radioactivos puede funcionar con numerosas configuraciones de calidad del aire, incluidos los sistemas integrados de filtración HEPA para que el aire de toda o un área específica (APD) del dispositivo pueda obtener la certificación de un ambiente ISO Clase 5 controlado. En otras situaciones, la celda para radioactivos ofrece solo protección contra la radiación y se coloca un CIP de flujo laminar, capaz de lograr un ambiente ISO Clase 5, dentro del recinto

para poder realizar manipulaciones asépticas de forma segura. La celda para radioactivos también recibe otras denominaciones (p. ej., aislador blindado con flujo laminar, estación de dispensado para PET, celda caliente con manipulador, aislador blindado con sistema de dispensación, aislador de dispensación radiofarmacéutica).

Laboratorio de radioactivos: Área de procesamiento de radiofármacos no clasificada ubicada dentro de un hospital o una clínica y que únicamente es apropiada para radiofármacos de uso inmediato en caso de no disponer de un CIP ISO 5 en el SRPA situado dentro del área.

Uso inmediato: Preparación (incluidas preparaciones con desviaciones menores) y/o dispensación de un radiofármaco estéril para un único paciente como máximo. Solamente pueden utilizarse medicamentos estériles de fabricación convencional (p. ej., NDA o ANDA) o fármacos producidos siguiendo un protocolo NFI o RDRC aprobado. Su administración debe empezar antes de pasada 1 hora de haber perforado por primera vez el envase o de haber expuesto alguna parte crítica del equipo (p. ej., punta de la jeringa, cono conector de aguja, o aguja) al aire ambiental, lo que ocurra primero.

Dosis individual (dosis unitaria): Radiofármaco en su forma final listo para ser administrado (p. ej., cápsula, solución estéril en una jeringa) y compuesto por la cantidad (dosis) recetada, encargada, o de otro modo prevista para un paciente o un sujeto de investigación individual.

Ley de la inversa del cuadrado de la distancia: La cantidad física o intensidad especificada de una emisión de radiación es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia desde la fuente de la emisión.

Clase ISO: Clasificación de calidad de la International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Normalización) basada en la cantidad y el tamaño de las partículas por volumen de aire.

Kit: Envase de fabricación convencional que contiene todos los ingredientes necesarios para preparar un radiofármaco a excepción del radionucleido.

Partición del kit (fraccionamiento): Acto de dividir los contenidos de un vial de un kit y transferir los alícuotas a otros envases para su almacenamiento y posterior radiomarcación.

Ligando: Ion o molécula que incorpora un átomo metálico para formar un compuesto de coordinación.

Línea de demarcación: Línea visible en el piso que separa la parte limpia y la parte menos limpia de la antesala.

Paño de poca pelusa: Un paño con pocas, o ninguna, fibras u otros tipos de partículas visibles sin necesidad de utilizar medios de aumento y que se pueden separar o arrancar del material del paño en estado seco con facilidad.

Registro Maestro de Formulación (MFR, por sus siglas en inglés): Documento o conjunto de documentos especificando los materiales de partida y sus cantidades y materiales de envasado, junto con una descripción de los procedimientos y precauciones requeridos para producir una cantidad específica de una preparación terminada así como las instrucciones de procesamiento, incluidos los controles necesarios durante el proceso.

Prueba de llenado de medios: Simulación utilizada para cualificar los procesos y el personal implicados en el procesamiento de radiofármacos estériles para garantizar que los procesos y el personal son capaces de preparar radiofármacos sin contaminación antimicrobiana.

Masa molar: La masa medida obtenida de una cantidad molar de una sustancia dada (p. ej., elemento, preparación magistral). Se expresa generalmente con unidades tales como g/mol y kg/mol.

Envase multidosis: Envase de un radiofármaco para administración que es diseñado para contener más de una dosis del radiofármaco necesaria para un paciente.

Área de presión negativa: Área mantenida a una presión más baja que los espacios adyacentes; por lo tanto, el flujo neto de aire es hacia dentro del área. Esta área es apropiada para radionucleidos y radiofármacos volátiles o gaseosos (p. ej., NaI I-131, amoníaco N-13) y está destinada a ofrecer una medida de protección para el personal que trabaja con radiación y el público en general.

Limpiador desinfectante de un solo paso: Producto presentado como artículo registrado en la EPA (o equivalente) que puede limpiar y desinfectar una superficie no porosa con un grado de suciedad orgánica entre leve y moderado sin necesidad de aplicar un paso de limpieza por separado.

Cabina de transferencia de materiales: Recinto con puertas selladas a ambos lados para garantizar que no se abren ambas puertas al mismo tiempo. La cabina de transferencia de materiales se coloca entre dos espacios creando una esclusa de aire con el objetivo de minimizar la transferencia de partículas al mover materiales de un espacio a otro.

Perímetro: Demarcación visible en el piso que define los límites del SRPA.

Área de presión positiva: Área mantenida a una presión más alta que los espacios adyacentes; por lo tanto, el flujo neto de aire es hacia afuera del área.

Preparación: El acto de combinar un kit de fabricación convencional con un radionucleido de fabricación convencional siguiendo las instrucciones recomendadas del fabricante. El proceso de mezclar, reconstituir, combinar, diluir, reenvasar o tratar de modo similar un radiofármaco de acuerdo con las indicaciones del etiquetado aprobado por la FDA.

Preparación con desviaciones menores: El acto de preparar un kit de fabricación convencional con un radionucleido de fabricación convencional con desviaciones en cuanto al volumen, y/o a la radioactividad, y/o a los pasos indicados en el etiquetado recomendado del fabricante, comprobando que la preparación final mantiene la pureza radioquímica y radionucleídica apropiada hasta la FLU. Algunos ejemplos de desviaciones menores son, entre otros, la alteración de la cantidad de actividad o volumen añadido al vial, los cambios en operaciones paso a paso (p. ej., diluir la solución de Tc-99m después, en lugar de antes, de añadirlo al vial; usar una aguja o un filtro de ventilación), usar dispositivos o equipos alternativos (p. ej., un bloque de calentamiento en lugar de un baño de agua caliente), o utilizar métodos de análisis de la pureza radioquímica alternativos.

Control de ingeniería primario (CIP): Dispositivo o zona que ofrece un ambiente con una calidad del aire ISO Clase 5 para procesamientos estériles.

Pirógeno: Sustancia que induce una reacción febril en un paciente.

Garantía de calidad (QA, por sus siglas en inglés): Sistema de procedimientos, actividades, y supervisión que garantiza que el procesamiento de radiofármacos cumple sistemáticamente con los estándares de calidad.

Control de calidad (QC, por sus siglas en inglés): Muestreo, pruebas, y documentación de resultados que, en su conjunto, garantizan que se han cumplido las especificaciones antes de la liberación de un preparado radiofarmacéutico.

Licencia de materiales radioactivos: Documento emitido por la U.S. Nuclear Regulatory Commission (Comisión de Reglamentación Nuclear de los EE.UU.) o una agencia del Estado Miembro que autoriza varias actividades que implican el uso de materiales radioactivos (MR). Estos usos pueden incluir posesión, investigación y desarrollo, distribución, o uso médico, entre otros fines. Únicamente están permitidas las actividades específicamente autorizadas.

Radioensayo: Medición de la cantidad de radioactividad presente en un envase utilizando instrumentación adecuada y calibrada como por ejemplo una cámara de ionización del tipo de pozo (es decir, un calibrador de dosis).

Pureza radioquímica: El cociente, expresado como porcentaje, entre la radioactividad del ingrediente radiofarmacéutico activo esperado y la radioactividad total de todos los ingredientes e impurezas radioactivos presentes en la preparación radiofarmacéutica (ver *Radioactividad* (821)).

Pureza radionucleídica: El cociente, expresado como porcentaje, entre la radioactividad del radionucleido esperado y la radioactividad total de todos los radionucleidos presentes en la preparación radiofarmacéutica (ver (821)).

Radiofármaco (preparado radiofarmacéutico/fármaco radioactivo): (Ver (821).) Forma farmacéutica terminada que contiene una sustancia radioactiva en conjunto con uno o más ingredientes y que está destinada a diagnosticar, clasificar una enfermedad, monitorear un tratamiento o proveer terapia. Un radiofármaco incluye cualquier kit de reactivo no radioactivo o generador de radionucleidos que esté destinado al uso en la preparación de dicho tipo de sustancias. Los términos "radiofármaco" y "preparación radiofarmacéutica" suelen utilizarse de manera intercambiable.

Reenvasado: El acto de retirar un radiofármaco de fabricación convencional del envase en el que lo distribuyó el fabricante original y colocarlo en un envase distinto sin ninguna manipulación adicional del producto. El reenvasado incluye también el acto de colocar los contenidos de varios envases (p. ej., viales) de un mismo medicamento terminado en un único envase, siempre y cuando éste no contenga otros ingredientes. No se considera reenvasado la manipulación radiofarmacéutica de cualquier otro tipo, incluida la reconstitución, dilución, mezcla, o combinación con otro ingrediente.

Área restringida: Cualquier área con acceso controlado para proteger a las personas de la exposición a la radiación y a los materiales radioactivos.

Control de ingeniería secundario (CIS): Área en el que se sitúa el CIP (p. ej., un área clasificada o un SRPA). Incorpora el diseño específico y los parámetros operativos requeridos para minimizar el riesgo de contaminación microbiana.

Área segregada para procesamiento de radiofármacos (SRPA, por sus siglas en inglés): Espacio, área, o cuarto no clasificado designado, con un perímetro definido (por los procedimientos de la instalación), que contiene un CIP. Un SRPA únicamente es adecuada para la preparación (con y sin desviaciones menores), la dispensación, y el reenvasado de radiofármacos. Si el SRPA se utiliza para eluir generadores de radionucleidos, ésta debe tener una calidad del aire con recuento de partículas no viables ISO Clase 8.

Protección/Blindaje: Barreras de material atenuante de radiación apropiado, utilizado para radiofármacos, destinadas a proteger a los miembros del personal. Dichas barreras pueden ser de carácter general (p. ej., bloque en L, celda para radioactivos), con el fin de ofrecer protección del campo de radiación, o específicas de un envase utilizado para contener un radiofármaco en particular (p. ej., protección para jeringas, protección para viales, estuches para jeringas).

Envase monodosis: Envase de un radiofármaco para su administración diseñado para utilizarse con un único paciente en una única administración.

Actividad específica: La radioactividad de un radionucleido por unidad de masa del compuesto implicado en el radionucleido (ver *Radioactividad—Teoría y Práctica* (1821)). Las unidades de actividad específica están compuestas por unidades de actividad (p. ej., mCi, MBq, Ci, GBq) y unidades de masa (p. ej., µg, mmol); se expresa en actividad por masa (p. ej., mCi/µg, MBq/µg, Ci/mmol, GBq/mmol).

Agente esporicida: Agente químico o físico que destruye esporas bacterianas o fúngicas cuando se utiliza en una concentración suficiente durante un tiempo de contacto específico. Se espera que elimine todos los microorganismos vegetativos.

Inicio de la preparación: Hora en la que se perfora el septo de un vial o se abre el envase de un componente (p. ej., retirar el tapón de una jeringa prellenada), lo que ocurra antes.

Esterilidad: La ausencia de microorganismos viables.

Concentración: La concentración de radioactividad de un radiofármaco en el momento de la calibración (ver (821)). La concentración se expresa como la cantidad de radioactividad por volumen (p. ej., mCi/mL o MBq/mL).

Espacio no clasificado: Espacio que no debe cumplir con ninguna clasificación ISO sobre el grado de limpieza del aire.

Área no restringida: Área en la cual una persona no debería estar expuesta a niveles de radiación de fuentes externas que superen los 2 milirems en 1 hora.

Tiempo límite de uso: Para radiofármacos preparados a partir de kits, el periodo de tiempo tras la preparación durante el cual debería usarse o administrarse un radiofármaco, según lo recomendado o indicado en la información sobre prescripción del fabricante.

APÉNDICES

Abreviaturas

CAPH	Cambios de aire por hora
ALARA	Tan bajo como sea razonablemente posible
ANDA	Solicitud abreviada de medicamento nuevo
ANP	Farmacéutico nuclear autorizado
AU	Usuario autorizado
BLA	Solicitud de Autorización para Productos Biológicos
CSB	Cabina de seguridad biológica

Abreviaturas (continuación)

FLU	Fecha límite de uso
CETA	Controlled Environment Testing Association (Asociación de Pruebas de Ambiente Controlado)
ufc	Unidades formadoras de colonias
CoA	Certificado de análisis
APD	Área de procesamiento directa
EPA	Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Ambiental)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos)
FDCA	Food, Drug, and Cosmetic Act (Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos)
HEPA (Filtro)	(Filtro de) aire de alta eficiencia para partículas
HVAC	Calefacción, ventilación, y aire acondicionado
NFI	Nuevo fármaco en investigación
IPA	Alcohol isopropílico
ISO	International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Normalización)
CFL	Cabina de flujo laminar
AMA	Albúmina macroagregada
MEA	Agar con extracto de malta
MFR	Registro Maestro de Formulación
NDA	Solicitud de medicamento nuevo
NRC	Comisión de Reglamentación Nuclear
CIP	Control de ingeniería primario
PET	Tomografía por emisión de positrones
MR	Material radioactivo
RDRC	Radioactive drug research committee (Comité de investigación de radiofármacos)
HR	Humedad relativa
SDA	Agar sabouraud dextrosa
CIS	Control de ingeniería secundario
POE	Procedimiento operativo estándar
SRPA	Área segregada para el procesamiento de radiofármacos
TSA	Agar tripticosa de soja