



USO DE AISLADORES DE PRESIÓN DIFERENCIAL POSITIVA Y NEGATIVA EN LA PRODUCCIÓN BIOFARMACÉUTICA: EL ANÁLISIS DE RIESGOS COMO FACTOR CLAVE PARA ABORDAR LA CONTROVERSIA

En ocasiones, se genera cierta controversia en las empresas biofarmacéuticas a la hora de elegir entre implementar aisladores de presión positiva o aisladores de presión negativa en el proceso de producción.



JORGE BLANCO CATALÁ,
Techinal Manager Netsteril.

GUSTAVO J. MELEN FRAJLICH,
CSO - Technical & Regulatory Affairs - Gradocell Advanth Clinical Services SL.



También, se dan afirmaciones como, “si se trabaja con virus hay que trabajar en aisladores de presión negativa”. La realidad es que este tipo de afirmaciones no se pueden hacer basándose únicamente en la taxonomía del microorganismo, sino que esa afirmación debe ser el resultado de un análisis de riesgos en profundidad, que tenga en cuenta el posible impacto del microorganismo específico, y otros aspectos muy relevantes como el diseño de las instalaciones, equipos de protección personal o procedimientos.

En este artículo se busca aclarar este tipo de dudas, haciendo una revisión de la información sobre bioseguridad aportada por los respectivos organismos oficiales.

Directivas

La directiva aplicable en Europa sobre bioseguridad es la Directiva 2000/54/EC que se puede encontrar en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas⁽¹⁾. En, EEUU se siguen las recomendaciones del *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*⁽²⁾ publicado conjuntamente por el U.S. Department of Health and Human Services, el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) y el NIH (National Institutes of Health). Por otra parte, la OMS publica un manual de bioseguridad en el laboratorio (*Laboratory Biosafety Manual*)⁽³⁾, que actualmente se



encuentra en su cuarta edición.

La directiva europea propone una clasificación de los microorganismos en grupos de riesgos, mientras que el de *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*⁽¹⁾ de EEUU, clasifica los microorganismos en niveles de bioseguridad. La diferencia entre ambas clasificaciones se abordará más adelante. Por su lado, el manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS ya no propone ningún tipo de clasificación.

Sin embargo, todos los organismos anteriores establecen que las clasificaciones que se proponen son el punto de partida para un análisis de riesgos más extenso, que permitan definir todas tus medidas en cuanto a bioseguridad. De hecho, el manual de bioseguridad de la OMS es su tercera edición, si incluía una clasificación de los microorganismos en grupos de riesgo, pero fue eliminada en la cuarta edición. Esto se debió a que se había caído en el error de relacionar de forma directa el riesgo biológico de un microorganismo con el nivel de bioseguridad de un laboratorio, cuando también hay que tener en cuenta otros parámetros como el procedimiento que se realiza y la competencia del personal de laboratorio que participa en la actividad de laboratorio.

Clasificación de los microorganismos

La diferencia entre los niveles de bioseguridad (*Biosafety Levels, BSL*) y los grupos de riesgo (*Risk Groups, RG*) radica en su enfoque y propósito. Nos podemos encontrar,

por ejemplo, un microorganismo clasificado como BSL-2 y que pertenezca al grupo de riesgo 3.

A continuación, se explican brevemente ambas clasificaciones:

1. Grupos de Riesgo (Risk Groups, RG):

Los grupos de riesgo clasifican a los microorganismos según el nivel de riesgo que presentan para la salud humana y animal. Esta categoría considera factores como la patogenicidad, el modo de transmisión, la disponibilidad de medidas preventivas y terapéuticas, y el impacto en la comunidad.

Siguiendo la clasificación estándar de grupos de riesgo, se dividen en:

Grupo de Riesgo 1: Poco o ningún riesgo para la salud humana o animal.

Grupo de Riesgo 2: Riesgo moderado para individuos, bajo para la comunidad; pueden causar enfermedades, pero normalmente hay medidas preventivas o terapéuticas disponibles.

Grupo de Riesgo 3: Alto riesgo individual, bajo riesgo comunitario; causan enfermedades serias, pero con tratamientos disponibles.

Grupo de Riesgo 4: Alto riesgo para ambos; causan enfermedades graves, a menudo sin tratamientos efectivos disponibles.

2. Niveles de Bioseguridad (Biosafety Levels, BSL):

Están relacionados con las precauciones de laboratorio y el diseño de instalaciones utilizadas para manejar los agentes biológicos, basándose en los grupos de riesgo.

Los niveles también van del 1 al 4, siendo BSL-1 el nivel más bajo y BSL-4 el más alto, en función del tipo de agente manejado y las actividades realizadas.

BSL-1: Protección estándar; adecuado para agentes que no causan enfermedad en humanos sanos.

BSL-2: Requiere medidas adicionales de protección como equipos de protección individual (EPI) para organismos que presentan riesgos moderados.

BSL-3: Equipos de protección especializados y prácticas rigurosas para patógenos que pueden transmitirse por el aire.

BSL-4: Nivel máximo de contención; para agentes peligrosos y exóticos con alto riesgo de transmisión aérea y sin tratamientos efectivos.

A continuación, sólo haremos alusión a la clasificación en grupos de riesgos por simplicidad, sin embargo, aplicaría de la misma manera utilizando la clasificación en niveles de bioseguridad.

Análisis de riesgos

Además de la clasificación del organismo, se debe realizar un análisis de riesgo teniendo en cuenta, también, aspectos como las instalaciones y equipos disponibles, las prácticas y procedimientos necesarios, las necesidades de formación y, con el resultado de este análisis de riesgos, plantear la estrategia de bioseguridad de la planta/ laboratorio. Es importante comentar que la solución a aplicar no tiene por qué ser única, y que más de una estrategia de bioseguridad puede ser válida.

Aspectos que tener en consideración durante la redacción del análisis de riesgos serán:

1. Evaluación del Grupo de Riesgo:

- Comprender las propiedades del organismo, si es in OMG o no lo es, su patogenicidad, modos de transmisión, y los riesgos asociados con su manipulación.
- Consultar las directrices y clasificación internacionales, como las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o las normas de la Comisión Europea.

2. Análisis de las instalaciones y equipamiento:

- Asegurar que la contención proporcionada por el diseño de las instalaciones y el equipamiento es adecuada para trabajar con los microorganismos.
- Analizar las necesidades adicionales de mantenimiento, inspección y validación.

3. Prácticas y procedimientos:

- Llevar a cabo análisis exhaustivos que consideren no sólo los agentes biológicos, sino también las prácticas operativas y las contingencias.
- Evaluar las posibles deficiencias en procedimientos y establecer medidas para mitigar los riesgos identificados.

4. Medidas de Contención Adicionales:

Además de la clasificación del organismo, se debe realizar un análisis de riesgo teniendo en cuenta, también, aspectos como las instalaciones y equipos disponibles, las prácticas y procedimientos necesarios, las necesidades de formación, y plantear la estrategia de bioseguridad de la planta/ laboratorio.

- Implementar sistemas de contención primaria y secundaria adecuados, como aisladores, cabinas de bioseguridad, sistemas de filtración de aire, entre otros.
- Adoptar equipos de protección personal (EPP) apropiados para el nivel de riesgo identificado.
- Una deficiencia de contención del equipamiento de producción podría ser abordada aumentando el nivel de contención de los EPIs, por ejemplo, utilizando equipos de respiración asistida.

5. Formación y Concienciación:

- Ofrecer formación continua a todos los operarios y personal involucrado en el proceso. Incluyendo, por ejemplo, simulaciones del proceso aséptico cuando es obligatorio de acuerdo a las normas de correcta fabricación (NCF/GMP).
- Desarrollar una cultura de bioseguridad, que sea proporcional al riesgo detectado tras el análisis correspondiente, y facilitar su implantación. La concienciación sobre la aplicación de las medidas de bioseguridad debe ser interiorizada y promovida por todos los niveles jerárquicos en la entidad, promoviendo la atención al detalle y el cumplimiento de los protocolos.

Aisladores de presión diferencial positiva y presión diferencial negativa

Cuando trabajamos con un organismo de un riesgo muy elevado, como los organismos que podrían clasificarse dentro del grupo de riesgo 4, siempre que se pueda es recomendable utilizar un aislador de contención biológica (presión diferencial negativa), pues buscamos el mayor nivel de bioseguridad posible.

Sin embargo, cuando hablamos de organismos de grupo de riesgo 2-3, la solución puede ser diferente. En el caso en que pueda haber interés en trabajar con aisladores de presión diferencial positiva, porque la prioridad sea evitar la contaminación del cultivo o producto durante el proceso, son muchas las variables que se deben tener en cuenta. Dentro de estas, encontramos las características de las salas donde se realiza la manipulación, el nivel de contención de los EPIs de los trabajadores, las restricciones de acceso a las salas de producción/control de calidad, etc., además de las características del organismo en cuestión.

Sin embargo, ¿está permitido trabajar con organismos de grupos de riesgo 2-3 en aisladores de presión diferencial positiva? La respuesta es que no hay una regulación que lo impida.

La Directiva 2000/54/EC de la Comunidad Europea no impone específicamente el uso de aisladores de presión diferencial negativa para grupos de riesgo 1 a 3, permitiendo que las instalaciones elijan medidas que mitiguen el riesgo detectado en análisis realizado. Para estos grupos de menor riesgo, la protección del producto contra la contaminación externa mediante presión diferencial positiva puede ser prioritaria en función de las necesidades del proceso.

De hecho, en el anexo VI de la Directiva 2000/54/EC, sobre contención para procesos industriales, sólo considera obligatorio el trabajo en un área controlada que se mantenga en presión negativa con respecto a la atmosférica, para el nivel de contención 4, es decir, el nivel de contención correspondiente a los microorganismos de grupo de riesgo 4.

El manual de bioseguridad para laboratorios de la OMS aborda el uso de aisladores de presión diferencial negativa para laboratorios de máxima contención. No prohíbe el uso de presión diferencial positiva para organismos de grupos 3 y 4 si el análisis de riesgo indica que la protección del producto es crítica y el riesgo de exposición ambiental está controlado.

Tampoco existe ninguna regulación que lo impida en EEUU. Ni en el del *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*⁽²⁾ ni en las recomendaciones que podemos encontrar en los documentos disponibles en la web de la ABSA (*American Biosafety Association*) se imposibilita el uso de aisladores de presión diferencial positiva para la manipulación de organismos BSL-2 o BSL-3. En el primero, se menciona que todo trabajo que implique manipulación de organismos BSL-3 en recipientes abiertos deben realizarse en cabinas de bioseguridad u otro dispositivo de contención física. En este sentido, menciona que el equipo de contención en combinación con equipos de protección personal y otros controles administrativos o de ingeniería, debe proporcionar la contención adecuada.

La flexibilidad en estas recomendaciones reconoce que, para ciertos procesos, especialmente en producción, la prioridad puede ser mantener la esterilidad del producto con ambientes de presión diferencial positiva, siempre que, después de un análisis de riesgos detallado, se concluya que el riesgo para los operadores y el entorno está controlado adecuadamente y que se dan todas las medidas necesarias para mantener la calidad del producto, de acuerdo con las NCF/GMP.

Conclusión

Cómo conclusión podemos asegurar que no existe ninguna obligación técnica o normativa que obligue a utilizar aisladores de presión diferencial negativa para organismos de grupos de riesgo 2-3 o, BSL-2 – BLS-3. Además, esto no es dependiente del grupo taxonómico al que pertenece el organismo, sino que ha que basarse en las características específicas del mismo asociadas a su peligrosidad biológica o biorriesgo.

La solución final será una combinación de equipos de contención y de otros aspectos tales como, equipos de protección personal, diseño de planta, procedimientos de trabajo o formación, etc., que tras un análisis de riesgo detallado se concluya que proporcionan las medidas de bioseguridad adecuadas. Además, en el caso de las empresas de producción que deben cumplir NCF/GMP, este análisis de riesgos deberá incluir la seguridad e integridad del producto.

Referencias

1. European Union. 2000. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work. Seventh individual directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EC Official Journal of the European Communities L262/21. October 17, 2000 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32000L0054>
2. National Institutes of Health. 2016. NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (NIH Guidelines) (April 2016). The current version of the NIH Guidelines can be accessed at: <https://osp.od.nih.gov/policies/biosafety-and-biosecurity-policy#tab2/>
3. World Health Organization. 2020. "Laboratory Biosafety Manual". 4th Edition. WHO, Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311>
4. Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003 y normas asociadas sobre la fabricación de medicamentos según NCF/GMP. <http://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/#>