

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Hazardous drugs: new challenges, new opportunities. Farm Hosp. 2016;40(2):124-130.

Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades. Farm Hosp. 2016;40(2):124-130.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Hazardous drugs: new challenges, new opportunities

Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades

Silvia Valero García^{1,2}, Eduardo López Briz¹, Nieves Vila Clérigues¹ and Jose Luis Poveda Andrés¹

¹Pharmacy Unit. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. Spain.

Abstract

Occupational exposure to hazardous drugs can cause harmful effects on health professionals and several protective measures must be taken. Nevertheless, classification of hazardous drugs is not the same in all the published repertoires and the terminology is still confusing: hazardous drugs, biohazardous drugs or risky drugs are terms improperly described and can define very different drugs with a very different hazard profiles.

In Spain, there is not an updated official list of hazardous drugs, and healthcare professionals must consider and follow other published lists. In our opinion, it is mandatory to do a consensus among these professionals, administration and labor union organizations in order to clarify some conflictive questions not only in healthcare settings but in investigational and academic scenarios too. These multidisciplinary groups should be involved also in teaching new and non-experienced personnel and in the knowledge reinforcement for the experienced ones.

KEYWORDS

Hazardous drugs; Occupational hazards; NIOSH, Update guidelines

Farm Hosp. 2016;40(2):124-130

Resumen

La exposición laboral a medicamentos biopeligrosos puede causar daños a la salud en los profesionales sanitarios expuestos, por lo que deben tomarse medidas protectoras. Sin embargo, la clasificación de estos medicamentos no es la misma en todos los repertorios y listas publicados, y la terminología sigue siendo confusa: medicamentos peligrosos, medicamentos biopeligrosos o medicamentos de riesgo son términos que no definen bien el concepto que se quiere transmitir, y agrupan sustancias muy diferentes, con perfiles de riesgo también muy diferentes.

En España no hay una lista oficial actualizada de medicamentos biopeligrosos, y los profesionales de la salud deben considerar y seguir otras listas publicadas. En nuestra opinión, sería necesario establecer un consenso entre profesionales, Administración y organizaciones sindicales para clarificar y definir las distintas cuestiones planteadas, no solo en el medio sanitario, sino también en otros escenarios (investigación, estructuras docentes), incluyendo la formación e información de todo el personal implicado.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos biopeligrosos; Riesgos laborales; NIOSH, actualización guías

Farm Hosp. 2016;40(2):124-130

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez_edubri@gva.es (Eduardo López Briz).

Recibido el 22 de enero de 2016; aceptado el 3 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10462



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Recently we have had the opportunity to read some news in the written press about the controversy created by the handling of certain drugs, and its potential consequences for the health of professionals involved. This news has caused an upheaval within the healthcare setting, and has forced the main players (professionals, labor union organizations, administrations) to review the reality we are currently facing. The analysis of this reality has revealed some aspects which require discussion and consensus by the scientific community and which, in our opinion, need to be clearly pointed out.

A review of bibliography shows that occupational exposure to certain drugs can lead to the development of acute¹⁻² or chronic³⁻⁴ adverse effects, such as skin rash, reproductive disorders³ or potential chromosomal alterations⁵. The effects mentioned, as well as in the case of exposure to ionizing radiations, are considered stochastic effects, that is to say, these are effects that *might* appear, but not necessarily in all cases. We can only say that there is certain likelihood, higher or lower according to each case, that these effects will appear. To determine a direct causal relationship between the exposure to these drugs and the development of neoplasia or other effects on health will be very difficult, logically, due to the multifactorial nature of this type of pathological processes; moreover, there are no adequate diagnostic or prognostic biomarkers. Faced with this circumstance, it would be advisable, according to caution criteria, to follow the principle called ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) regarding the exposure to this type of molecules. However, nobody can guarantee that a person who has been exposed during their entire working life to this type of substances, either using or not the protection measures available, will develop a pathological process associated with exposure; and this makes it difficult to determine a rational level of awareness in terms of the measures that healthcare professionals must take at the time of handling these agents, both in the positive sense of training, protection, and acquisition of the necessary technical abilities, and in the opposite and negative sense of exaggerated public alarm, and what we could call "psychosis of risk".

We must add to this fact the issue of the terminology that should be used to classify or categorize this type of drugs. In our specific case, and being aware of terminological and semantic limitations, we decided to adopt the term "*fármaco biopeligroso*" (FBP), which represents an approximate translation from the English "*hazardous drug*". This term was first used in the 90s by the *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP)⁶, and subsequently adopted by the *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) in 2004, which considered as such all those drugs that had shown in studies with animals or humans one or more of the following characteristics⁷:

1. Carcinogenicity
2. Teratogenicity or other toxicity for development
3. Reproductive toxicity
4. Organ toxicity at low doses
5. Genotoxicity
6. Drugs with toxicity structure or profiles which are similar to other existing drugs considered hazardous.

The term "hazardous" seems to exclude the chemical risk associated with these drugs; therefore, terms such as "dangerous drugs" have also been considered, but these might be too wide and alarming (Is digoxin not dangerous?), or "risk drugs", which might lead to confusion by mixing the concepts of risk for patient (associated with the use of drugs with narrow therapeutic margin and/or severe adverse effects), and risk for the person handling them. We are aware that this is only a theoretical aspect, but words are powerful, and it is necessary that the whole scientific community can use the same name for the same type of drugs and, consequently, the definition of what is involved will be clear.

From a technical point of view, we should ask ourselves if the definition and the characteristics determined by the NIOSH in order to consider a drug as hazardous are really adequate. Even accepting the stochastic model of risk (and therefore, not dose-dependent) for these substances, it will be difficult to identify, for example, the teratogenic ability of phenytoin or fluconazole administered orally or parenterally at therapeutic doses, with the potential aerosols generated after the reconstitution and administration of these medications within a healthcare setting. The classification of risk by the *International Agency for Research on Cancer* (IARC) is even more disturbing and generates more confusion, when it assigns to the extract of *Aloe vera* leaves the category of *potential* carcinogenic agent in humans (class 2B), the same as phenytoin, but to a lower extent than the intake of red meat, which has been classified as a *probable* carcinogenic agent (class 2A), or processed meats, which are considered carcinogenic (class 1)⁸.

The lack of a formal list, approved by consensus, of drugs which should be handled with special measures of protection by patients, caregivers, and healthcare professionals, supported by the European Medicines Agency (EMA) or the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS), as well as the lack of specific information in the product specifications of many of these drugs, leaves the responsibility and the final decision making in the hands of the professionals involved in the pharmaceutical circuit for this type of substances, in terms of accepting or not the protection measures for handling recommended by the scientific literature available. There is a Technical Note on Prevention published by the Spanish National Institute of Security and Hygiene at Work (*Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo*) (ISHT) in 2006, the well-known NTP 740⁹, which establishes

a classification of the main cytostatic compounds and associated products, and it reflects, when available, the classification by the IARC for the same products. However, this NTP 740 has not been updated since its publication, and therefore it does not include those new molecules that meet the criteria to be considered hazardous drugs, while it includes some others which have been excluded from the lists by the NIOSH. This fact can generate a disparity in terms of hazardous drug management according to each healthcare centre, only determined by the different criteria followed by those professionals responsible of determining which measures to use and for which drugs should these be implemented.

It might not be necessary to write a list of Hazardous Drugs, and the list established by the NIOSH could be used. This list includes a majority of antineoplastic drugs, but also antivirals or hormonal medications, among others⁷, and it is periodically reviewed (the latest reviews were conducted in the years 2012 and 2014). This last review¹⁰ determines a new classification of Hazardous Drugs into three groups:

1. Group 1: Antineoplastic drugs.
2. Group 2: Non-antineoplastic drugs that meet one or more of the criteria established by the NIOSH for Hazardous Drugs.
3. Group 3: Drugs which can cause reproductive alterations in men and women trying actively to conceive, pregnant women or those actively breastfeeding.

This new sub-classification of Hazardous Drugs does not clarify any of the aspects we have mentioned before; on the contrary, it generates new practical doubts: Should the same general protection measures be implemented for handling all Hazardous Drugs, regardless of the group they fall into? How should we act with drugs from Groups 2 and 3? The fact that a great proportion of the healthcare professional staff is formed by a majority of young men and women of childbearing age will make it difficult to implement individual measures for protection and adaptation of the work setting.

It is clear and generally accepted that Group 1 drugs must be handled in a centralized manner in the Pharmacy Units, applying the collective and individual measures of protection which are necessary and recommended by the main scientific societies^{7,11-15} and by current legislation¹⁶⁻¹⁷. The presence of contamination by cytostatic agents in the healthcare work setting has been demonstrated in many international studies¹⁸⁻²⁰. In our country, there are currently very few experiences of this type, but there are on-going studies on this subject, the outcomes of which are not expected to be different from those already known²¹. This demonstrates that occupational exposure to Hazardous Drugs is a reality, and there is a high likelihood of contact by healthcare staff with these agents, if no precautions are taken. There are no studies available so far about the consequences on health from

this contamination, but these will probably become available during the next years.

But this does not end our doubts. Occupational exposure to Hazardous Drugs can occur when aerosol is caused or dust is generated during their handling and preparation, while cleaning up spilled liquids, or by touching surfaces contaminated during preparation, administration, or disposal of these agents⁷. The lack of adaptation by the industry of some of the formulations for this type of drugs as ready-to-administer preparations will force the Pharmacy Units to handle them.

In the case of intravenous formulations, the adaptation of vertical laminar flow hoods in controlled settings seems to be enough to protect the healthcare professional. Even so, and taking into account the previously mentioned ALARA principle, some additional measures of protection should not be disregarded, such as robotization²² or the use of closed drug transfer device systems. The ISHT has published a new Technical Note on Prevention (NTP 1051)²³, which establishes that one of the sources of contamination for working surfaces is the generation of aerosols during the process of preparation of antineoplastic drugs for their subsequent administration. In order to reduce this contamination, it is recommended to use closed systems and robots during the preparation phase. The requirements that any device must meet in order to be considered closed are also included.

However, the adaptation of the doses of solid pharmaceutical formulations can represent a problem, due to the saturation of the hood filters and the lack of adequate handling devices. This compels us to consider new handling methods, which have not always been studied from the point of view of the handler's safety.

It seems clear, then, that "we have laws, but lack regulations". In our opinion, it is necessary to turn recommendations into rules: to define clearly which substances must be considered hazardous and how these must be handled, which is the adequate frequency to update these lists, how to solve structural and staff needs in many Hospital Pharmacy Units at the time of approaching Hazardous Drug preparation, and how these lists must be defined. The work by multidisciplinary groups of professionals, with involvement by labor unions and experts in occupational health and safety would be undoubtedly helpful in this task, in order to define and coordinate these matters not only in the healthcare setting but also in teaching or research scenarios, where this type of substances are often handled too. On the other hand, conducting studies on the situation at a national or supranational level would allow us to know the degree of exposure in each scenario, and the measures of protection used in each one.

The existence of these multidisciplinary groups of experts with recognised prestige would also allow addressing the training of professionals, and facilitating an impartial distribution of information to the media and the

society, staying away from interested demagogues and an exaggerated alarmism.

At the same time, the adaptation of healthcare circuits and the increase in workload for the Pharmacy Units is a fact that must be taken into account by the authorities in each centre. A staff formed by qualified professionals who have received adequate training is more than essential if we want to preserve the levels of quality required, and the safety for patients and handlers. Aspects such as periodical training and evaluation are key factors in order to achieve the objective in a satisfactory way; and this objective should be none other than the improvement of overall safety in drug management within the healthcare setting.

Conflict of interests

The authors hereby declare that there is no conflict of interests.

Bibliography

- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, et al. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:455–62.
- McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988;30:984–7.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999;41:632–8.
- Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997;39:574–80.
- McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010;52:1028–34.
- American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47:1033–49.
- Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165.
- International Agency for Research on Cancer. Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–114. Available from: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications_Vol1-114.pdf (accessed: December 2015).
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. 2006. Available from: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf (Accessed: August 2015).
- NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. DHHS(NIOSH). Publication Number 2014-138. September 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf> (Accessed: January 2015).
- Easty AC, Coakley N, Cheng R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol.* 2015;22:e27–37.
- Vaughn MC, Christensen WD. Occupational exposure to cancer chemotherapeutic drugs: a literature review. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1985;46:B8–18.
- ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13 Suppl:1–81.
- Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (QuapoS 4). Available from: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf. (Accessed: August 2015).
- Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el ámbito Sanitario (AMMTAS). Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2014. Available from: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download &id=26/03/2014-199edf956b> (Accessed: August 2015).
- Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:158:0050:0076:ES:PDF>. (Accessed: August 2015).
- Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE nº 124 de 24/05/1997.
- Sessink P, Trahan J, Coyne J. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48:204–12.
- Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, et al. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springerplus.* 2013;2:273. doi: 10.1186/2193-1801-2-273.
- Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am J Health Pharm.* 2005;62:475–84.
- González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, et al. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012;36:368–73.
- Pacheco Ramos MP, Arenaza Peña AE, Santiago Pérez A, et al. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2015;39:137-46.
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. 2015. Available from: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>. (Accessed: December 2015).

Recientemente hemos tenido oportunidad de seguir en la prensa escrita la polémica surgida acerca de la manipulación de determinados fármacos y sus posibles implicaciones para la salud de los profesionales que la llevan a cabo. Estas noticias han convulsionado el ámbito sanitario y han obligado a los principales actores (profesionales, organizaciones sindicales, administración) a

revisar la realidad a la que nos enfrentamos. El análisis de esta realidad ha revelado algunos aspectos que deberían ser debatidos y consensuados por parte de la comunidad científica, y que, desde nuestra opinión, deben ser puestos de manifiesto.

La revisión de la bibliografía refleja que la exposición laboral a determinados medicamentos puede inducir la

aparición de efectos adversos agudos¹⁻² o crónicos³⁻⁴, tales como erupciones, trastornos reproductivos³ o posibles alteraciones cromosómicas⁵. Los efectos mencionados, al igual que en el caso de la exposición a radiaciones ionizantes, son considerados efectos estocásticos, es decir, son efectos que *pueden* aparecer, pero que no lo hacen necesariamente. Lo más que se puede decir es que existe una probabilidad determinada, mayor o menor según casos, de que estos efectos se produzcan. Establecer la relación causal directa entre la exposición a estos fármacos y el desarrollo de neoplasias u otros efectos para la salud resulta, como es lógico, muy difícil debido al carácter multifactorial de ese tipo de procesos patológicos, a lo que viene a unirse la inexistencia de biomarcadores diagnósticos o pronósticos adecuados. Ante esta circunstancia, el criterio de prudencia aconseja seguir el principio denominado ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) en lo que a exposición a este tipo de principios activos se refiere. Sin embargo, nadie puede asegurar que una persona expuesta durante toda su vida laboral a este tipo de sustancias, tomando o sin haber tomado las medidas de protección disponibles, vaya a desarrollar un proceso patológico asociado a la exposición, lo que dificulta el establecimiento de un nivel racional de concienciación respecto a las medidas que el profesional sanitario debe tomar a la hora de manipularlos, tanto en el sentido positivo de formación, protección y adquisición de las habilidades técnicas necesarias, como en el sentido opuesto y negativo de alarma social exagerada y lo que podríamos llamar "psicosis de riesgo".

A este hecho hay que añadir la cuestión de la terminología que hay que utilizar para clasificar o categorizar este tipo de fármacos. En nuestro caso particular, y conscientes de las limitaciones terminológicas y semánticas, se decidió adoptar el término "fármaco biopeligroso" (FBP), que constituye una traducción aproximada del inglés "*hazardous drug*". Este término fue utilizado por primera vez en los años 90 por la *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP)⁶, y adoptado posteriormente por el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) en 2004, que consideraba como tales a todos aquellos fármacos que hubieran mostrado en estudios en animales o humanos una o más de las siguientes características⁷:

1. Carcinogenicidad
2. Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo
3. Toxicidad reproductiva
4. Toxicidad en órganos a dosis bajas
5. Genotoxicidad
6. Fármacos con estructura o perfiles de toxicidad que sean similares a otros fármacos existentes considerados biopeligrosos.

El término "biopeligroso" parece excluir el riesgo químico asociado a estos fármacos, por lo que también se han barajado términos del tipo "fármacos peligrosos",

tal vez demasiado alarmistas y amplios (¿no es peligrosa una digoxina?), o "fármacos de riesgo", que pueden inducir a confusión al mezclar los conceptos de riesgo para el paciente (asociado al uso de fármacos de estrecho margen terapéutico y/o efectos adversos graves) y riesgo para el manipulador. Sabemos que no deja de ser un aspecto teórico, pero las palabras son poderosas, y es necesario que toda la comunidad científica llame al mismo tipo de fármacos por el mismo nombre y, consecuentemente, quede clara la definición de lo que implican.

Desde un punto de vista técnico, cabe preguntarse si la definición y las características establecidas por el NIOSH para que un fármaco se considere biopeligroso son realmente adecuadas. Incluso admitiendo el modelo estocástico de riesgo (y, por tanto, no dosis dependiente) para estas sustancias, resulta difícil asimilar la capacidad teratogénica de, por ejemplo, la fenitoína o el fluconazol administrados por vía oral o parenteral a dosis terapéuticas, con la que puedan tener los posibles aerosoles que se generen tras la reconstitución y administración de estos medicamentos en un medio asistencial. Más inquietante y generadora de confusión aún es la clasificación de riesgo de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), que adjudica al extracto de hojas de *Aloe vera* la categoría de *posible* carcinógeno en humanos (clase 2B), la misma que a la fenitoína, pero en un rango inferior de riesgo al consumo de carnes rojas, que ha sido catalogado como *probable* carcinógeno (clase 2A) o las carnes procesadas, que son consideradas carcinógenas (clase 1)⁸.

La ausencia de un listado oficial y consensuado de los fármacos que deberían manipularse con medidas especiales de protección por parte de pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios, avalado por la *European Medicines Agency* (EMA) o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), así como la inexistencia de información específica en la ficha técnica de muchos de estos fármacos, deja en manos de los profesionales implicados en el circuito farmacoterapéutico de este tipo de sustancias la responsabilidad y la toma de decisión final de asumir o no las medidas de protección para la manipulación que recomienda la literatura científica disponible. Existe una Nota Técnica de Prevención publicada por el Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo (ISHT) en 2006, la conocida NTP 740⁹, en la que se establecía una clasificación de los principales compuestos citostáticos y productos relacionados, y se reflejaba, en los casos en los que se disponía de ella, la clasificación que la IARC había establecido para los mismos. Sin embargo, esta NTP 740 no ha sido actualizada desde su publicación, por lo que no contempla principios activos nuevos que cumplen con los requisitos para ser considerados FBP e incluye algunos otros que han sido excluidos de las listas del NIOSH. Este hecho puede generar disparidad de manejo de FBP en función del centro sanitario, sólo determinada por la diferencia de

criterio que han seguido los profesionales responsables al establecer qué medidas utilizar y para qué fármacos se deben aplicar.

Tal vez no sea necesario elaborar un listado de FBP, y pueda utilizarse el listado establecido por el NIOSH, que incluye mayoritariamente fármacos antineoplásicos, pero también antiviricos o medicamentos hormonales entre otros⁷, y que es sometido a revisión periódica por parte de dicha agencia (las últimas revisiones fueron realizadas en los años 2012 y 2014). En esta última revisión¹⁰ se establece una nueva clasificación de FBP en tres grupos:

1. Grupo 1: fármacos antineoplásicos.
2. Grupo 2: fármacos no antineoplásicos que cumplen uno o más de los criterios establecidos por el NIOSH para FBP.
3. Grupo 3: fármacos que pueden provocar alteraciones reproductivas en hombres y mujeres que están intentando concebir de manera activa, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia activa.

Esta nueva subclasificación de FBP, lejos de aclarar algunos de los aspectos que antes hemos mencionado, genera nuevas dudas prácticas: ¿deben aplicarse las mismas medidas generales de protección para la manipulación de todos los FBP, independientemente del grupo al que pertenezcan? ¿Cómo actuar ante fármacos de los grupos 2 y 3? El hecho de que una gran proporción de la plantilla de profesionales sanitarios esté mayoritariamente compuesta por mujeres y hombres jóvenes en edad de procrear dificulta el establecimiento de medidas individuales de protección y adecuación del puesto de trabajo.

Está claro y es generalmente asumido que la manipulación de fármacos del grupo 1 debe llevarse a cabo de manera centralizada en los Servicios de Farmacia, aplicando las medidas de protección colectivas e individuales necesarias y recomendadas por las principales sociedades científicas^{7, 11-15} y por la legislación vigente¹⁶⁻¹⁷. La presencia de contaminación por citostáticos en el entorno laboral sanitario ha sido demostrada en múltiples estudios de ámbito internacional¹⁸⁻²⁰. En nuestro país, actualmente apenas existen experiencias de este tipo, si bien se están desarrollando estudios al respecto, para los que no se esperan resultados diferentes de los ya conocidos²¹. Esto demuestra que la exposición laboral a FBP es una realidad, y la probabilidad de contacto del personal sanitario con los mismos, si no se toman precauciones, alta. No se dispone de estudios acerca de las repercusiones para la salud de esta contaminación hasta el momento, pero es probable que dispongamos de ellos en los próximos años.

Pero las dudas no acaban ahí. La exposición laboral a FBP puede darse cuando se producen aerosoles o se genera polvo durante su manipulación y acondicionamiento, cuando se limpian líquidos derramados o cuando se

tocan superficies contaminadas durante la preparación, administración o eliminación de los mismos⁷. La falta de adecuación de algunas de las formas farmacéuticas de este tipo de fármacos por parte de la industria en presentaciones listas para la administración, obliga a los Servicios de Farmacia a la manipulación de los mismos.

Cuando se trata de formas intravenosas, la adecuación en cabinas de flujo laminar vertical en entornos controlados parece suficiente para proteger al profesional sanitario. Aun así, y teniendo en cuenta el principio ALARA antes mencionado, no deben olvidarse medidas adicionales de protección, como son la robotización²² o el uso de dispositivos cerrados de transferencia de fármacos. El ISHT ha publicado una nueva Nota Técnica de Prevención (NTP 1051)²³, en la que se establece que una de las fuentes de la contaminación de superficies de trabajo proviene de la generación de aerosoles durante el proceso de acondicionamiento de antineoplásicos para su posterior administración. Para disminuir dicha contaminación recomienda la utilización de sistemas cerrados y robots en la fase de preparación. Incluye también los requisitos que debe cumplir cualquier dispositivo para considerarse cerrado.

Sin embargo, la adecuación de dosis de formas farmacéuticas sólidas puede suponer un problema por la saturación de los filtros de las cabinas y por la ausencia de dispositivos de manejo adecuados. Esto obliga a plantearnos nuevos métodos de manipulación, que no siempre han sido estudiados desde el punto de vista de la seguridad del manipulador.

Parece claro, pues, que “disponemos de leyes, pero nos faltan reglamentos”. Se hace necesario, en nuestra opinión, pasar las recomendaciones a normas: definir claramente qué sustancias deben ser consideradas biopeligrosas y de qué forma deben ser manipuladas, qué periodicidad es la idónea para la actualización de estas listas, cómo solucionar las carencias estructurales y de personal de numerosos Servicios de Farmacia a la hora de abordar la preparación de FBP y cómo deben definirse las listas. El trabajo de grupos pluridisciplinares de técnicos, con participación de organizaciones sindicales y de expertos en salud y seguridad laboral sería de indudable ayuda en esta tarea para definir y matizar estas cuestiones no sólo en el ámbito sanitario sino también en escenarios docentes o de investigación, donde no pocas veces se manipulan también este tipo de sustancias. Por otra parte, la realización de estudios de situación a nivel nacional o supranacional permitiría conocer el grado de exposición en cada escenario y las medidas de protección que se usan en cada uno.

La existencia de estos grupos pluridisciplinares de expertos de reconocido prestigio permitiría además abordar la formación de profesionales y facilitar la difusión desapasionada de información a los medios informativos y a la sociedad, alejándose de demagogias interesadas y de alarmismo exagerado.

Así mismo, la adecuación de los circuitos asistenciales y el aumento de carga asistencial para los Servicios de Farmacia es un hecho que debe tenerse en cuenta por parte de la dirección de los centros. La dotación de personal cualificado y adecuadamente formado es más que imprescindible si queremos mantener los niveles de calidad exigidos y la seguridad del paciente y del manipulador. Aspectos como la formación y evaluación periódicas son claves para alcanzar de manera satisfactoria el objetivo perseguido, que no debe ser otro que el de mejorar la seguridad global del manejo de fármacos en el entorno sanitario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no incurrir en conflicto de intereses.

Bibliografía

- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, et al. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50: 455–62.
- McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988; 30: 984–7.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999; 41:632–8.
- Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997; 39: 574–80.
- McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010; 52: 1028–34.
- American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47:1033–49.
- Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165.
- International Agency for Research on Cancer. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–114. Disponible en http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications_Vol1-114.pdf (acceso: Diciembre de 2015).
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. 2006. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTécnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf (Acceso: Agosto 2015).
- NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. DHHS (NIOSH). Publication Number 2014-138. September 2014. Disponible en <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf> (Acceso: enero 2015).
- Easty AC, Coakley N, Cheng R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol.* 2015; 22:e27–37.
- Vaughn MC, Christensen WD. Occupational exposure to cancer chemotherapeutic drugs: a literature review. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1985; 46: B8–18.
- ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13 Suppl:1–81.
- Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (Quapos 4). Disponible en: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf. (Acceso: Agosto 2015).
- Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el ámbito Sanitario (AMMTAS). Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2014. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>.
- Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:158:0050:0076:ES:PDF>. (Acceso: Agosto 2015).
- Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE nº 124 de 24/05/1997.
- Sessink P, Trahan J, Coyne J. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013; 48: 204–12.
- Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, et al. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springerplus.* 2013; 2:273. doi: 10.1186/2193-1801-2-273.
- Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am J Health Pharm.* 2005; 62: 475–84.
- González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, et al. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012; 36: 368–73.
- Pacheco Ramos MP, Arenaza Peña AE, Santiago Pérez A, et al. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2015; 39:137-46.
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. 2015. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>. (Acceso: Diciembre 2015).