



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Control de calidad y trazabilidad de Medicamentos Peligrosos en las Unidades de Hospital a Domicilio

Ma^a Ángeles Bernabeu Martínez

Director de la tesis

Dr. D. Javier Sanz Valero

Codirectora de la tesis

Dra. D. Carmina Wanden-Berghe Lozano

Universidad Miguel Hernández de Elche

2023

La presente Tesis Doctoral, titulada “**Control de calidad y trazabilidad de Medicamentos Peligrosos en las Unidades de Hospital a Domicilio**” se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

1. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wyen-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of Hazardous Drugs: A systematic review. PloS One. 2018;13(5): e0197172.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172>

Revista bajo licencia Creative Commons 4.0. (CC BY-NC-ND)

- Journal Citation Reports:

- Categoría: Multidisciplinary Sciences – SCIE
- Factor Impacto para 2018: 2,776; 2º cuartil (Q2), posición 24/69

- Scimago Journal & Country Rank:

- Categoría: Medicine (Miscellaneous)
- SJR para 2018: 1.110, 1º cuartil (Q1), posición 8/156

2. Bernabeu-Martínez MA, Sánchez-Tormo J, García-Salom P, Sanz-Valero J, Wyen-Berghe C. Perception of risk of exposure in the management of hazardous drugs in home hospitalization y hospital units. PLoS One. 2021; 16(7): e0253909.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909>

Revista bajo licencia Creative Commons 4.0. (CC BY-NC-ND)

- Journal Citation Reports:

- Categoría: Multidisciplinary Sciences – SCIE
- Factor Impacto para 2021: 3,752; 2º cuartil (Q2), posición 29/74

- Scimago Journal & Country Rank:

- Categoría: Multidisciplinary
- SJR para 2021: 0.852, 1º cuartil (Q1), posición 16/150





El Dr. D. Javier Sanz Valero, director, y la Dra. Dña. Carmina Wanden-Bergue Lozano, codirectora de la tesis doctoral titulada **“Control de calidad y trazabilidad de Medicamentos Peligrosos en las Unidades de Hospital a Domicilio”**

INFORMAN:

Que Dña. M^a Ángeles Bernabeu Martínez ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Control de calidad y trazabilidad de Medicamentos Peligrosos en las Unidades de Hospital a Domicilio”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a 31 de mayo de 2023

Director de la tesis

Dr. D. Javier Sanz Valero

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. Carmina Wanden-Berghe Lozano





El Dra. Dña. Maria del Mar Masia Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que Dña. M^a Ángeles Bernabeu Martínez ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Control de calidad y trazabilidad de Medicamentos Peligrosos en las Unidades de Hospital a Domicilio”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a 31 de mayo de 2023.

Profa. Dra. Dña. Maria del Mar Masia Canuto

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



Financiación

Esta tesis se enmarca dentro del proyecto **“Control de la calidad y la trazabilidad de los medicamentos peligrosos a través del Hospital a Domicilio mediante modelos Big Data aplicados al análisis de riesgos”** que cuenta con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, España, mediante el Proyecto de Investigación en Salud con referencia PI16/00788.

Investigadora principal: Carmina Wanden-Berghe Lozano

Instituciones participantes e investigadores/as pertenecientes a cada una de ellas:

Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante

Dra. Carmen Wanden-Berghe Lozano

Doña Amparo Burgos San José

Universidad Miguel Hernández

Dr. Javier Sanz Valero

Universidad de Vigo (Grupo de investigación GIST)

Dr. Luis Modesto Álvarez Sabucedo

Hospital General Universitario de Elche

Dr. Andrés Navarro Ruiz

Hospital Universitario de San Juan de Alicante

Dra. Beatriz Massa Domínguez

Doña M^a Ángeles Bernabeu Martínez participa en este proyecto como doctoranda adscrita al programa de doctorado en Salud Pública, Ciencias, Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández.



A Carlos y Marc, por
cuidarme tanto.

A mis padres, por su amor
incondicional.





ÍNDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN.....	29
1.1	Antecedentes	29
1.2	Medicamentos peligrosos: definición y clasificación	30
1.3	Manipulación de medicamentos peligrosos: etapas.....	35
1.4	Peligrosidad y riesgos asociados	39
1.4.1	Exposición a medicamentos peligrosos. Factores y vías de exposición	39
1.4.2	Efectos sobre la salud de los medicamentos peligrosos para el profesional sanitario.....	42
1.5	Normativa.....	43
1.6	Evaluación de riesgos	45
1.7	Medidas preventivas	49
1.7.1	Medidas técnicas de prevención primaria	52
1.7.2	Medidas técnicas de prevención secundaria: Equipos de protección individual (EPI).....	61
1.7.3	Medidas organizativas de prevención primaria	63
2.	JUSTIFICACIÓN.....	64
3.	OBJETIVOS	68
3.1.	OBJETIVO GENERAL.....	68
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	68
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	70
4.1.	IDENTIFICACIÓN DE ETAPAS: GUÍAS DE MANIPULACIÓN SEGURA DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS, REVISIÓN SISTEMÁTICA (OBJETIVO ESPECÍFICO I).....	70
4.1.1.	Diseño.....	70
4.1.2.	Fuente de obtención de los datos.....	70
4.1.3.	Tratamiento de la información	70
4.1.4.	Criterios de inclusión y exclusión	71
4.1.5.	Selección final de los artículos	72
4.2.	DESARROLLO DE DIAGRAMAS DE FLUJO E IDENTIFICACIÓN DE PELIGROS Y RIESGOS (OBJETIVO ESPECÍFICO II Y III)	73
4.2.1.	Diseño.....	73
4.2.2.	Procedimiento	73
4.2.3.	Ámbito de aplicación.....	74

4.2.4.	Comprobación in situ	75
4.2.5.	Nomenclatura.....	75
4.3.	CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN (OBJETIVO ESPECÍFICO IV).....	76
4.3.1.	Diseño del estudio.....	76
4.3.2.	Población y ámbito de aplicación de la encuesta	81
4.3.3.	Ejecución de la encuesta	82
4.3.4.	Procesamiento de la información	82
4.3.5.	Percepción del riesgo de exposición a medicamentos peligrosos	82
4.3.6.	Difusión de los resultados	82
4.3.7.	Consideraciones éticas	83
5.	RESULTADOS	85
5.1.	GUÍAS DE MANIPULACIÓN SEGURA DE MP: REVISIÓN SISTEMÁTICA (OBJETIVO ESPECÍFICO I)	85
5.1.1.	Ámbito de aplicación.....	115
5.1.2.	Tipo de sustancia.....	115
5.1.3.	Etapas del proceso de gestión de los medicamentos peligrosos.....	115
5.2.	DESARROLLO DE LA GESTIÓN DEL PROCESO DE LA MANIPULACION DE LOS MP EN LAS UHD (OBEJTIVOS ESPECÍFICOS II Y III).....	121
5.2.1.	Diagrama de flujo y cuadro de gestión	121
5.2.2.	Determinación de los posibles peligros	121
5.3.	PERCEPCIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN EN LA GESTIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PELIGROSOS (OBJETIVO ESPECÍFICO IV).....	146
5.3.1.	Resultados de la percepción de la probabilidad de exposición a los MP.....	147
5.3.2.	Percepción del riesgo de exposición según grupos profesionales	149
6.	DISCUSIÓN.....	154
6.1.	GUÍAS DE MANIPULACIÓN SEGURA DE MP: REVISIÓN SISTEMÁTICA (OBJETIVO ESPECÍFICO I)	154
6.1.1.	Ámbito de aplicación.....	155
6.1.2.	Tipo de sustancia.....	155
6.1.3.	Etapas del proceso de gestión de los medicamentos peligrosos.....	156
6.2.	DESARROLLO DE LA GESTIÓN DEL PROCESO DE LA MANIPULACION DE LOS MP EN LAS UHD (OBEJTIVOS ESPECÍFICOS II Y III).....	158
6.3.	PERCEPCIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN EN LA GESTIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PELIGROSOS (OBJETIVO ESPECÍFICO IV).....	160
6.3.1.	Resultados de la probabilidad de exposición percibida a MP.....	161
6.3.2.	Percepción del riesgo de exposición según grupos de profesionales.....	164

6.4. LIMITACIONES	165
7. CONCLUSIONES	168
8. BIBLIOGRAFÍA.....	171
9. AGRADECIMIENTOS.....	199
10. ANEXOS.....	201





LISTADO DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AHFS: American Hospital Formulary Service.

ALARA: As Low As Reasonably Achievable.

ASHP: American Society of Hospital Pharmacists (ASHP).

ICC: coeficiente de correlación intraclase.

CDER: Center for Drug Evaluation y Research.

CINHAL: Cumulative Index to Nursing y Allied Health Literature.

CLP: Classification, labelling y Packaging.

CSB: cabinas de seguridad biológica.

EPI: equipo de protección individual.

EU-OSHA: European Agency for Safety & Health at Work.

EE. UU.: Estados Unidos.

ENMT: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo.

FDA: Food y Drug Administration.

FDS: fichas de datos de seguridad.

GEDEFO: Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica.

HDCG: The Hazardous Drug Consensus Group.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IM: intramuscular.

INSST: Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo .

ISI: Institute for Scientific Information.

ISOPP: International Society of Oncology Pharmacy Practitioners .

IT: intratecal.

IV: intravenosa.

IVe: intravesical.

LILACS: Literatura Latinoamericana y de Ciencias del Caribe.

LPRL: Ley de Prevención de Riesgos Laborales.

MESH: Medical Subject Headings.

MP: medicamento peligroso.

MPR: mascarilla de protección respiratoria.

NIOSH: National Institute for Occupational Safety y Health.

NTP: National Toxicology Program.

NTP: Nota Técnica de Prevención.

ONB: Optimal Normal Basis.

OSHA: Occupational Safety y Health Administration.

PAHO: Pan American Health Organization.

PNTs: procedimientos normalizados de trabajo.

REACH: Registration, Evaluation, Authorization y restriction of Chemicals.

SC: subcutánea.

SCTM: Sistema Cerrado de Transferencia de Medicamentos.

SEHAD: Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

SHPA: Society of Hospital Pharmacists of Australia's.

UE: Unión Europea.

UHD: Unidad de Hospitalización a Domicilio.

U.S.: United States.





LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Etapas del proceso de manipulación de los MP.

Figura 2. Causas de las muertes relacionadas con el trabajo (%) en la UE.

Figura 3. Elementos de la evaluación de riesgos.

Figura 4. Medidas para el control de las exposiciones laborales.

Figura 5. Sistema tipo árbol.

Figura 6. Sistema valvular.

Figura 7. Identificación y selección de estudios.

Figura 8. Línea del tiempo de las principales guías desarrolladas.

Figura 9. Proceso Global: flujograma de gestión de los MP en las UHD.

Figura 10. Representación gráfica de la distribución de los valores de los 21 ítems del cuestionario.

Figura 11. Valores medios de la percepción de riesgo, de los 21 ítems del cuestionario, desglosados por profesión.





LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Calidad y especificaciones técnicas del ambiente según la clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Tabla 2. Encuesta.

Tabla 3. Descripción de las guías seleccionadas para la revisión.

Tabla 4. Frecuencia de aparición de cada etapa en los documentos seleccionados y clasificación según el grado de exposición.

Tabla 5. Etapas y operaciones del proceso de conservación – transporte y administración de medicamentos peligrosos, estériles y no estériles, en las unidades de hospitalización a domicilio.

Tabla 6. Descripción de riesgos químicos y vías de exposición.

Tabla 7. Medidas de consistencia interna y fiabilidad del cuestionario.

Tabla 8. Percepción del riesgo en cada uno de los 21 ítems del cuestionario y agrupado por secciones.

Tabla 9. Comparación del valor mediano de riesgo percibido por cada grupo profesional en las diferentes secciones del cuestionario (etapas del proceso de manipulación) y según la vía de administración.

Tabla 10. Valores medianos del riesgo percibido por cada grupo profesional en cada sección del cuestionario (etapa del proceso de manipulación) y para cada vía de administración.



RESUMEN

Antecedentes

El proceso de manipulación de medicamentos peligrosos, constituido por circuitos de elevada complejidad y con gran número de actores implicados, conlleva importantes riesgos, tanto para el paciente como para el profesional sanitario, resultando imprescindible garantizar la seguridad del proceso, poniendo especial relevancia en las etapas del proceso llevada a cabo en las Unidades de Hospitalización a Domicilio, debido a que en su caso, las condiciones en el lugar de trabajo (la casa del paciente) suelen ser no controladas y carentes, en la mayoría de ocasiones, de supervisión directa.

Objetivo

Evaluar los riesgos asociados al proceso de manipulación de los medicamentos peligrosos en las Unidades de Hospitalización a Domicilio (UHD), con el fin de garantizar la calidad, trazabilidad y seguridad del mismo.

Material y método.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de las principales guías sobre manipulación de MP para identificar las diferentes etapas que constituyen el proceso global. Para ello, se realizó un análisis crítico de los trabajos recuperados en las bases bibliográficas MEDLINE, The Cochrane Library, Scopus, CINHALL, Web of Science y LILACS utilizando los términos "Hazardous Substances", "Antineoplastic Agents" y "Cytostatic Agents", aplicando los filtros "Humans" y "Guidelines".

A continuación se caracterizó el proceso mediante consenso de expertos (grupo nominal y técnicas documentales). El análisis se aplicó al ámbito de la Hospitalización a Domicilio y las etapas y operaciones del proceso se diseñaron mediante notación gráfica normalizada *Business Process Modeling Notation*.

Por último, se valoró la probabilidad de exposición percibida mediante el diseño a través de la aplicación Google Forms de una encuesta que se difundió a profesionales sanitarios con reconocida experiencia en la gestión de los medicamentos peligrosos a

nivel nacional, mediante lista de distribución electrónica de reclutamiento personalizado. El cuestionario incluyó una introducción (profesión), una sección de cierre y 21 preguntas específicas que se puntuaron mediante escala tipo Likert de 0 (probabilidad nula) a 4 (probabilidad muy alta). La consistencia interna y la fiabilidad del cuestionario se calcularon mediante el Alfa de Cronbach y el coeficiente de correlación intraclase, respectivamente. Se empleó el programa informático R versión 3.6.3.

Resultados

Se recuperaron 1100 referencias en la búsqueda bibliográfica, seleccionando 61 documentos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, identificándose 19 etapas en el proceso de manipulación de los medicamentos peligrosos: (9 (47,3%) etapas con riesgo de exposición, 5 (26,3%) etapas sin riesgo de exposición y 5 (26,3%) etapas complementarias; 24 (39,3%) documentos aplicaron recomendaciones a los MP, 27 (44,3%) a antineoplásicos y 10 (33,3%) a otro tipo de sustancias (anticuerpos monoclonales, biotecnológicos y otros agentes químicos y biológicos).

Se obtuvo el diagrama de flujo específico para la gestión y trazabilidad de los medicamentos peligrosos, caracterizándose cada una de las operaciones de las etapas de conservación, transporte y administración en las Unidades de Hospitalización a Domicilio, y recopilándose en un cuadro de gestión que sirvió para la identificación de peligros y posterior descripción de riesgos químicos y vías de exposición.

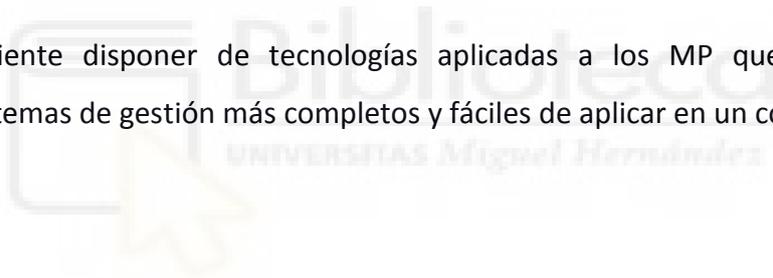
Por último, se consiguieron 144 encuestas (tasa de respuesta= 70,2%): 65 (45,1%) enfermeros, 42 (28,9%) médicos y 37 (26,1%) farmacéuticos. Se obtuvo un Alfa de Cronbach=0,93 y un coeficiente de correlación intraclase=0.94 (CI95% 0.91 – 0.97; p-valor < 0.001). La probabilidad media fue 1.95 ± 1.02 (mediana 1.9; mínimo: 0.05; 1er cuartil 1.1; 3er cuartil 2.6 and máximo 4). Se observaron diferencias en la puntuación entre grupos profesionales (médicos *versus* enfermeros (1.6/2.1, p = 0.044); farmacéuticos *versus* enfermeros (1.7/2.1, p = 0.05) y médicos *versus* farmacéuticos (1.6/1.7, p = 0.785), debidas fundamentalmente a la etapa de

administración ($p=0.015$) y específicamente a la administración intravesical ($p= 0.046$) y perfusión intravenosa ($p=0.013$).

Conclusiones

La percepción del riesgo de exposición asociado a las etapas de conservación, transporte, administración y gestión de residuos fue en general moderada, tendiendo a valores medios en la escala de probabilidad. Este resultado se consideró coherente, pues hay que tener presente que la valoración de la probabilidad de exposición se llevó a cabo considerando las medidas de prevención ya existentes (dispositivos de seguridad, sistemas cerrados de transferencia de fármacos y equipos de protección individual). A su vez, este hecho demostró que la utilización de todas estas medidas no consigue eliminar totalmente el riesgo y que siguen existiendo puntos críticos en el proceso no resueltos.

Sería conveniente disponer de tecnologías aplicadas a los MP que permitieran configurar sistemas de gestión más completos y fáciles de aplicar en un contexto real.



SUMMARY

Background

The process of handling hazardous drugs, constituted by highly complex circuits and a large number of actors involved, entails significant risks, both for the patient and for the health professional, making it essential to guarantee the safety of the process, and placing special importance on the stages of the process carried out in Hospital at Home, where the conditions in the workplace (the patient's home) are usually uncontrolled and lacking, in most cases, direct supervision.

Objective

To assess the risks in the management of hazardous drugs (HDs) through home hospitalization, in order to guarantee the quality, traceability and safety of the HD handling process.

Material and method.

A systematic review of the main guidelines on Hazardous Drugs handling was carried out to identify the different stages that constitute the global process. For this, a critical analysis of the works retrieved in the bibliographic bases MEDLINE, The Cochrane Library, Scopus, CINHALL, Web of Science and LILACS was carried out using the terms "Hazardous Substances", "Antineoplastic Agents" and "Cytostatic Agents", applying the "Humans" and "Guidelines" filters.

The process was then characterized by expert consensus (nominal group and documentary techniques). The analysis was applied to the field of Home Hospitalization and the stages and operations of the process were designed using the standard Business Process Modeling Notation graphic notation.

Finally, the perception of risk of exposure was assessed through an electronic survey designed in Google Forms and disseminated to health professionals with recognized experience in the management of hazardous at the national level. The questionnaire included an introduction (profession), a closing section, and 21 specific questions that

were scored using a Likert-type scale from 0 (null probability) to 4 (very high probability). The internal consistency and reliability of the questionnaire were calculated using Cronbach's Alpha and the intraclass correlation coefficient, respectively. The computer program R version 3.6.3 was used.

Results

1100 references were recovered in the bibliographic search, selecting 61 documents after applying the inclusion and exclusion criteria, identifying 19 stages in the process of handling dangerous drugs: 9 (47.3%) stages with risk of exposure, 5 (26.3%) stages without risk of exposure and 5 (26.3%) complementary stages; 24 (39.3%) documents applied recommendations to hazardous drugs, 27 (44.3%) to antineoplastics and 10 (33.3%) to other types of substances (monoclonal, biotechnological antibodies and other chemical and biological agents).

The specific flow diagram for the management and traceability of the hazardous was obtained, characterizing each of the operations of the stages of conservation, transport and administration in the Home Hospitalization Units, and collecting it in a management table that served for the hazard identification and subsequent description of chemical risks and routes of exposure.

Finally, 144 surveys were obtained (response rate= 70.2%): 65 (45.1%) nurses, 42 (28.9%) doctors and 37 (26.1%) pharmacists. A Cronbach's Alpha=0.93 and an Intraclass Correlation Coefficient=0.94 (CI95% 0.91 – 0.97; p-value < 0.001) was obtained. The mean probability was 1.95 ± 1.02 (Median 1.9; Minimum: 0.05; 1st quartile 1.1; 3rd quartile 2.6 and Maximum 4). Differences in scores were observed between professional groups (physicians versus nurses (1.6/2.1, p = 0.044), pharmacists versus nurses (1.7/2.1, p = 0.05) and physicians versus pharmacists (1.6/1.7, p = 0.785), due to mainly to the administration stage (p=0.015) and specifically to intravesical administration (p= 0.046) and intravenous perfusion (p=0.013).

Conclusions

The perception of exposure risk associated with the stages of conservation, transportation, administration and waste management was generally moderate, tending towards medium values on the probability scale. This result was considered consistent because the assessment of the perception of risk of exposure was carried out considering the existing prevention measures (safety devices, closed system drug transfer devices and personal protective equipment). In turn, this fact demonstrated that the use of all these measures does not completely eliminate what workers consider as risky, and that there are still unresolved critical points in the process.

It would be convenient to apply Information and Communications Technologies to manage processes involving hazardous drugs in a more complete and simpler fashion .





1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Las propiedades tóxicas de los medicamentos citostáticos son bien conocidas desde que en los años 40 empezaron a utilizarse en el ámbito oncológico (1). Sin embargo, tuvieron que pasar casi cuatro décadas hasta que Falk *et al* (2) publicaran el primer trabajo que describía un aumento de mutagenicidad en enfermeras que trabajaban con citostáticos. Este estudio supuso un hito, pues por primera vez se demostró la existencia de riesgo para la salud en casos de exposición continua a algunos de estos fármacos, surgiendo a partir de ese momento el concepto de exposición laboral.

La publicación de una serie de estudios posteriores (3–6) cuyos resultados apuntaban a la posible relación entre la exposición laboral a citostáticos con el incremento de diferentes efectos para la salud, fueron determinantes para que distintas organizaciones gubernamentales y sociedades científicas establecieran las primeras directrices para la manipulación segura de este tipo de medicamentos: en 1981 la *Society of Hospital Pharmacists of Australia's* (SHPA) publicó la primera guía para el manejo seguro de medicamentos citostáticos (7) y cuatro años más tarde les siguieron sus colegas norteamericanos (8,9).

El sector sanitario constituye uno de los sectores más expuestos a los riesgos laborales, tal y como establece la Agencia Europea para la Seguridad y Salud en el Trabajo (EU-OSHA) (10). Quizá, sean los riesgos radiológicos y biológicos los peligros más conocidos entre los profesionales de la salud, aunque no exclusivos y, por ello, tanto las medidas de seguridad como la sensibilización ante este tipo de eventualidades son relativamente altas. Sin embargo, no hay que olvidar el riesgo químico, tanto aquel que supone un riesgo inmediato -lo que en inglés se describe como «*dangerous*»- como el relacionado con el daño a largo plazo, a exposiciones sucesivas y acumuladas -lo que en inglés se conoce como «*hazardous*»- (11). Es en este segundo escenario donde se enmarcan los medicamentos peligrosos (MP).

1.2 Medicamentos peligrosos: definición y clasificación

La *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) (12) introdujo en el año 1990 el término «medicamento peligroso», que hasta entonces se asociaba exclusivamente a los citostáticos.

Posteriormente, en 2004, *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), a través de la conocida como *NIOSH Alert* (13), adoptó esta terminología, dando lugar a la definición internacionalmente aceptada a día de hoy, que va más allá del ámbito de los citostáticos: «cualquier medicamento que presente, en humanos, animales o modelos in vitro, uno o más de los siguientes criterios de peligrosidad:

- Carcinogenicidad: capacidad de producir cáncer o aumentar su frecuencia.
- Genotoxicidad: capacidad de causar un daño en el ADN, dando lugar a mutaciones que pueden o no producir un cáncer.
- Teratogenicidad. capacidad de producir malformaciones en el embrión, u otra toxicidad para el desarrollo.
- Toxicidad reproductiva: deterioro de la función o capacidad reproductora masculina o femenina, así como la inducción de efectos nocivos no hereditarios en la descendencia; en un sentido amplio, cualquier efecto que interfiera con el desarrollo normal, tanto antes, como después del nacimiento.
- Toxicidad en órganos a dosis bajas: como umbral se toma la dosis diaria de 10 mg/día o 1 mg/kg/día en animales de laboratorio. Todos los fármacos tienen efectos adversos, pero sólo algunos muestran toxicidad a dosis bajas.
- Aquellos medicamentos con estructura o perfil de toxicidad similares a otros MP.

Dicha alerta incluyó recomendaciones generales para reducir la exposición de los profesionales sanitarios a antineoplásicos y otros MP, así como una lista de medicamentos clasificados como peligrosos. Desde el año 2010 la lista se ha ido actualizando aproximadamente cada 2 años (*NIOSH List of Hazardous Drugs in*

Healthcare Settings 2010 (14), 2012 (15), 2014 (16), 2016 (17)) hasta llegar a la última actualización, todavía en fase de borrador, del año 2020 (18).

En el año 2014, el NIOSH clasificó por primera vez a los MP en tres grupos, en función de su clasificación terapéutica como antineoplásicos (categoría 10:00 de la *American Hospital Formulary Service (AHFS)*) y sus características intrínsecas de peligrosidad:

- Grupo 1: medicamentos antineoplásicos.
- Grupo 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de peligrosidad.
- Grupo 3: medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentado concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

De este modo, estableció que todos los MP del grupo 1 representan un riesgo para todos los profesionales sanitarios y siempre deben manipularse utilizando adecuados controles de ingeniería y equipos de protección individual (EPIs), independientemente de su formulación (intravenosa, subcutánea, tópica, comprimido o cápsula). Para los MP del grupo 2 y 3, sin embargo, no estableció ninguna recomendación general referente a las medidas preventivas e incidió en que el riesgo dependerá de la formulación del MP, la actividad a desarrollar y la capacidad reproductiva del profesional que manipule el medicamento.

No obstante, en la última actualización del 2020, NIOSH introduce cambios, tanto en la definición, ampliando algunos aspectos, como en la clasificación de éstos. Así, define un MP como aquel que:

Presente aprobación para su uso en humanos por el *Center for Drug Evaluation y Research de la Food y Drug Administration (FDA-CDER)*.

No presente algún otro tipo de regulación por parte de la *U.S. Nuclear Regulatory Commission*, y

Cumpla al menos una de las siguientes características:

a. El fabricante incluya recomendaciones específicas de manipulación por parte del profesional sanitario en la ficha técnica del medicamento.

b. Cualquier medicamento que presente, en humanos, animales o modelos in vitro, uno o más de los siguientes criterios de peligrosidad: carcinogenicidad, teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo, toxicidad reproductiva, toxicidad en órganos a dosis bajas, genotoxicidad o aquellos medicamentos con estructura o perfil de toxicidad similares a otros medicamentos peligrosos, salvo que el fármaco exhiba una propiedad molecular que pueda limitar el potencial de efectos adversos para la salud en los profesionales sanitarios (estas propiedades suelen ser químicas, físicas y/o estructurales que puedan comprometer su absorción, distribución, metabolismo o excreción)

Respecto a la clasificación, reduce los tres grupos propuestos en la alerta de 2014 a dos grupos:

- Grupo 1: medicamentos que cumplen con la definición de NIOSH de un MP y contienen recomendaciones específicas de manipulación por parte del profesional sanitario en su ficha técnica y/o son clasificados por el *National Toxicology Program* (NTP) como "carcinógenos humanos conocidos", o por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como "cancerígeno" (grupo 1) o "probablemente cancerígeno" (grupo 2A). En la lista de 2014 y 2016, este grupo estaba representado exclusivamente por medicamentos antineoplásicos. Sin embargo, en esta nueva actualización no todos los medicamentos incluidos son antineoplásicos.
- Grupo 2: medicamentos que cumplen con la definición de NIOSH de un MP, pero NO contienen recomendaciones específicas de manipulación por parte del profesional sanitario en su ficha técnica y NO son clasificados por NTP como "carcinógenos humanos conocidos", o por IARC como "cancerígeno" o "probablemente cancerígeno". Este nuevo grupo incluye aquellos MP que sólo presentan efectos nocivos reproductivos en grupos de riesgo, y que en anteriores versiones se clasificaban en el grupo 3.

En nuestro país, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST) publicó en septiembre de 2016 un documento técnico con la relación de medicamentos clasificados como peligrosos de uso en España, (comercializados y disponibles a través de Medicamentos en Situaciones Especiales), con recomendaciones sobre su manipulación, las medidas de prevención asociadas y, en su caso, equipos de protección individual a utilizar. La revisión del INSST incluye recomendaciones de manejo para 213 medicamentos utilizados en España. Dada la fecha de su publicación y en concordancia con la clasificación del NIOSH del 2014, el documento siguió la misma clasificación, dividiendo a los MP en tres grupos (1, 2 y 3), incluyendo los motivos por los que se decidió incluirlos, la clasificación de riesgo en el embarazo de la FDA (actualmente modificada, pero considerada de interés desde un punto de vista preventivo), el riesgo carcinogénico según la IARC, o bien motivos adicionales (19).

Como continuación y actualización a esta publicación, el INSST publica la base de datos INFOMEPE (20) sobre dichos medicamentos en la que constan como entradas posibles: nombre del medicamento, código nacional, principio activo, grupo terapéutico y su descripción, laboratorio fabricante, motivo de peligrosidad, referencia según la lista del NIOSH, y recomendaciones para la preparación y administración. Sin embargo, esta base de datos no parece estar actualizándose de manera fluida y se encuentran medicamentos incluidos en actualizaciones del NIOSH que a día de hoy no se recogen en esta base de datos de acceso público, si bien ya se recoge toda una declaración de intenciones de continuidad de información en dicha base de datos.

No obstante, y a pesar de los esfuerzos del NIOSH, a nivel internacional, y del INSST, a nivel nacional, por mantener actualizadas las listas de MP, la autorización de comercialización de nuevos medicamentos es un proceso continuo que requeriría una labor de revisión constante y en tiempo real, por parte de estos organismos. Por otra parte, existen medicamentos autorizados a nivel europeo, no aprobados por la FDA, y por tanto, no evaluados por NIOSH. Por tanto, ¿qué hacer ante la incorporación en la práctica asistencial de medicamentos en los que no se ha evaluado su potencial peligrosidad? NIOSH recomienda en estos casos la consulta de distintos recursos, tales como la IARC (21), que como ya se ha comentado, clasifica distintos agentes en base a

su potencial carcinogenicidad, además de revisar las recomendaciones específicas de manipulación declaradas por parte del fabricante en las fichas técnicas de los medicamentos. Otros recursos que pueden aportar información acerca de la seguridad de los nuevos medicamentos son los siguientes (18):

- Medicamentos aprobados por la FDA: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
- Modificaciones en los datos de seguridad de los medicamentos establecidas por la FDA: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/
- DailyMed: dailymed.nlm.nih.gov
- DrugBank: www.drugbank.ca
- The National Library of Medicine Drug Portal: druginfo.nlm.nih.gov

A nivel europeo, el Reglamento (CE) nº 1272/2008, del Parlamento Europeo y del Consejo (22) (en adelante denominado CLP, acrónimo de clasificación, etiquetado y envasado de sus siglas en inglés) tiene entre sus principales objetivos determinar si una sustancia o mezcla presenta propiedades que deban ser clasificadas como peligrosas. Cuando una sustancia o mezcla es peligrosa, requiere incorporar una ficha de seguridad (FDS) según el Reglamento (CE) nº 1907/2006 (en adelante denominado REACH, acrónimo de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas químicas) (artículo 31, apartado 3, de REACH, en su versión modificada por CLP), donde el fabricante identifica los peligros, situaciones de riesgo, medidas de control y recomendaciones de manipulación.

Algunos MP contienen una o más sustancias que reúnen los criterios para su clasificación como carcinógenas (de categoría 1A o 1B), mutágenas (de categoría 1A o 1B) o tóxicas para la reproducción (de categoría 1A o 1B) de conformidad con CLP, y por tanto deberían ir acompañados de la FDS. Sin embargo, el artículo 2.6 de REACH contempla algunas exenciones generales de las obligaciones de facilitar información, con arreglo al título IV (que incluyen, por tanto, las FDS), como es el caso de los medicamentos para uso humano.

En consecuencia, encontrar información explícita sobre los riesgos de los nuevos medicamentos autorizados, no es una tarea fácil. Tanto es así, que la Directiva (UE)

2022/431 (23), así lo refleja en su punto 11: *“Sin embargo, los trabajadores, los empresarios o las autoridades competentes no pueden acceder fácilmente a información clara y actualizada sobre si un medicamento cumple dichos criterios. A fin de garantizar la correcta aplicación de la Directiva 2004/37/CE y de aclarar el uso y los riesgos relacionados con la manipulación de dichos medicamentos peligrosos, es necesario tomar medidas para ayudar a los empresarios a identificarlos. La Comisión, en consonancia con la Comunicación de la Comisión de 28 de junio de 2021 sobre un marco estratégico de la UE en materia de salud y seguridad en el trabajo 2021-2027, facilitará guías, en particular sobre formación, protocolos, vigilancia y supervisión para proteger a los trabajadores frente a la exposición a medicamentos peligrosos (...) Cuando proceda y a más tardar el 5 de abril de 2025, la Comisión desarrollará, teniendo en cuenta los últimos avances en los conocimientos científicos y tras las consultas adecuadas con las partes interesadas pertinentes, una definición y establecerá una lista indicativa de medicamentos peligrosos o de los agentes contenidos en ellos que cumplan los criterios previstos para su clasificación como agentes carcinógenos de categoría 1A o 1B establecidos en el anexo I del Reglamento (CE) n.o 1272/2008, como agente mutágeno o como agente reprotóxico.”*

En cualquier caso, para aquellos nuevos medicamentos para los que no se disponga de información específica sobre su peligrosidad, así como aquellos en investigación, siempre que, bien por su uso en el ámbito oncológico, bien por su analogía estructural o de mecanismo de acción con otros MP, deberán tratarse como peligrosos, aludiendo al principio de precaución.

1.3 Manipulación de medicamentos peligrosos: etapas

El proceso de manipulación de los MP está constituido por múltiples etapas en las que participan distintos profesionales sanitarios (Figura 1).

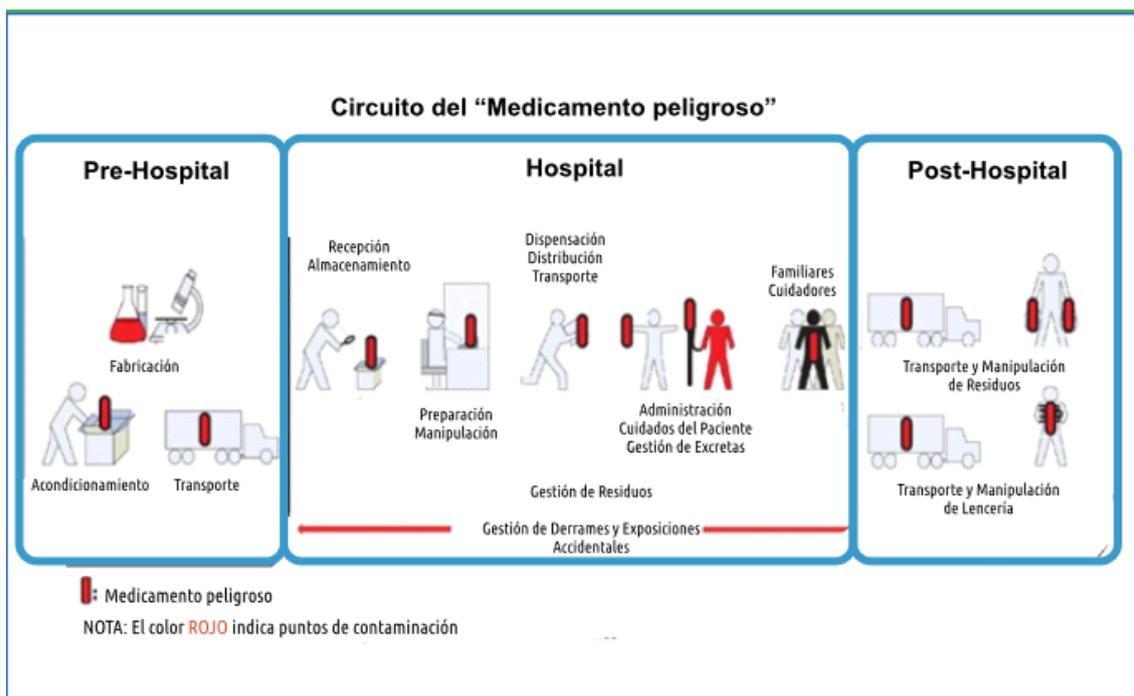


Figura 1. Etapas del proceso de manipulación de los MP (24)

La identificación y descripción de éstas es fundamental para poder analizar los riesgos y determinar las medidas preventivas en cada una de ellas. De este modo, se han identificado hasta 13 etapas (24):

1. Selección de medicamentos y presentaciones comerciales: en la elección de presentaciones comerciales de MP, entre otros criterios, deben considerarse los siguientes:
 - a. Identificación clara en el embalaje del contenido del MP.
 - b. Embalaje suficientemente robusto que impida la rotura de cualquier compuesto en su interior.
 - c. Adaptación a las dosis habituales, con el fin de minimizar la manipulación.
 - d. Diseño que minimice la manipulación (ejemplo: jeringas precargadas frente a viales).
2. Recepción de MP: en los servicios de farmacia, por parte de personal con los conocimientos adecuados.
3. Almacenamiento: en las instalaciones del servicio de farmacia, previo a su preparación. Los MP deben almacenarse separados del resto de

medicamentos, de manera que se eviten la contaminación y la exposición laboral

4. Preparación o elaboración: la preparación es una de las etapas que conlleva mayor riesgo. Actividades que pueden dar lugar a un contacto directo con la parte externa de viales contaminados, con el MP durante la preparación (reconstitución, dilución, llenado de jeringas, recuento de formas orales sólidas, transferencia de formas líquidas a otro recipiente, fraccionar o machacar comprimidos, abrir cápsulas, disolver polvos orales...) o con equipos contaminados, entre otras, pueden ser una importante fuente de exposición laboral (25).
5. Transporte y distribución: desde el servicio de farmacia hasta su destino.
6. Administración: es otra de las etapas consideradas por NIOSH como de mayor riesgo (13). Tiene que estar restringida a personal sanitario que tenga formación suficiente en el manejo de estos medicamentos y los dispositivos empleados en según la vía de administración.
7. Gestión de residuos: las instituciones sanitarias deben disponer de normas escritas internas que describan los procedimientos de segregación, recogida, transporte y almacenamiento de residuos. También tienen la obligación de desechar los residuos conforme a la legislación estatal, autonómica y local (26,27).
8. Desactivación/descontaminación, limpieza y desinfección: periódicamente, las áreas donde se manipulen MP (recepción, preparación, transporte, administración...) y los equipos y dispositivos reutilizables (cabina de seguridad biológica, carros, bandejas...) deben ser desactivados/descontaminados y limpiados. Además, las zonas de preparación de MP estériles tienen que ser desinfectadas.(27). La desactivación tiene como objetivos transformar los MP en compuestos inertes o inactivos, mientras que la descontaminación consiste en la eliminación física de los residuos de MP de las superficies y su transferencia por fricción a materiales absorbentes desechables (por ejemplo, toallitas, paños o gasas). La limpieza es un proceso que tiene por objetivo la eliminación de contaminantes orgánicos e inorgánicos, como suciedad, contaminación microbiana o residuos de MP, de objetos y superficies. La

desinfección es un proceso de destrucción de los microorganismos utilizando desinfectantes tradicionales, como el alcohol etílico o isopropílico estéril de 70%. Debe llevarse a cabo en aquellas superficies destinadas a ser estériles, incluyendo las áreas de preparación de estériles (27).

9. Manejo de lencería y tratamiento de excretas: Los fluidos biológicos de los pacientes que han recibido MP pueden contener residuos de medicamentos. Se ha demostrado que existe riesgo de contaminación cuyo el personal entra en contacto con las excretas de los pacientes, ya sea de forma directa o indirecta, en tareas tales como vaciar orinales, lavar pacientes, cambiar sábanas, limpiar vómitos o limpiar sanitarios (25,28).
10. Actuación ante derrames y exposiciones accidentales: la adopción de medidas preventivas para el correcto manejo de MP debe garantizar la minimización del riesgo de que se produzcan accidentes como derrames o exposiciones accidentales. No obstante, pueden producirse accidentes durante cualquier fase del proceso de manipulación (25,28), por lo que todo el personal deberá conocer los procedimientos de actuación ante derrames y exposiciones accidentales.
11. Formación y capacitación del personal: es un aspecto clave para evitar riesgos ocupacionales, garantizar la seguridad de los trabajadores, así como la de los pacientes, y reducir al mínimo posible la contaminación del área de trabajo y del medio ambiente (25,27,29–32).
12. Monitorización del personal sanitario: se recomienda realizar un programa de vigilancia sanitaria específica, con controles analíticos sistemáticos que presten especial atención a las alteraciones que puedan presentarse derivadas de la acción propia e los MP: cutáneas, alérgicas, renales, sanguíneas, hepáticas, etc. (31,33)
13. Información a pacientes y cuidadores: en términos de exposición para familiares y cuidadores de pacientes que reciben MP, el riesgo puede tener lugar en dos escenarios: el centro sanitario donde el paciente recibe el MP cuyo el familiar o cuidador le acompaña, y el domicilio del paciente. En este caso las fuentes de exposición son normalmente las secreciones del paciente.

1.4 Peligrosidad y riesgos asociados

En términos de exposición ocupacional, se entiende MP como aquel agente que contiene algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un tipo concreto de riesgo para la salud del personal sanitario que va a manipularlo (34). La peligrosidad de estos medicamentos se asocia, por tanto, al riesgo químico que representan, en caso de exposición.

Se define así el peligro asociado a los MP, como la capacidad intrínseca potencial de éstos para causar daño a la salud del profesional sanitario, y el riesgo, como la posibilidad de que un trabajador sufra un determinado daño derivado de la exposición al peligro (35).

Como se ha visto, bajo la denominación de MP se encuentra una gran variedad de fármacos, desde antineoplásicos cuyos riesgos para toda persona implicada en su manipulación están claramente definidos, hasta medicamentos que podrían afectar sólo a personas en edad fértil en menor grado.

Debido a esta variabilidad, no existe un único enfoque que pueda cubrir todas las posibles exposiciones ocupacionales a MP, y por ello las medidas preventivas no pueden ser generales, sino que deben aplicarse caso a caso, en función del riesgo asociado (24).

1.4.1 Exposición a medicamentos peligrosos. Factores y vías de exposición

La probabilidad de exposición a los MP por parte de los profesionales que los manipulan depende de varios factores. Estos factores incluyen, pero no se limitan, a los siguientes (18):

1. Forma farmacéutica (cápsulas, comprimidos, polvos, líquidos, cremas, jeringas precargadas, etc.).

2. El tipo de actividad o manipulación (recepción, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, etc.).
3. La cantidad de medicamento preparado.
4. La frecuencia y la duración de la manipulación.
5. El potencial de absorción del fármaco.
6. Las vías de exposición.
7. La disponibilidad de infraestructura adecuada para la manipulación (como pueden ser cabinas de seguridad biológica (CSB), sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM), equipos de protección personal (EPIs)...))
8. Las prácticas laborales y existencia de procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) en cada una de las etapas del proceso de manipulación de los MP (PNT en gestión de residuos, PNT en derrames y salpicaduras, PNT en descontaminación y limpieza de superficies de trabajo, etc.).

Tanto los profesionales sanitarios como no sanitarios pueden verse expuestos a MP durante las distintas etapas del proceso de manipulación de los MP. Se estima que el número actual de profesionales sanitarios expuestos a MP en U.S. supera los 8 millones (36). Entre estos trabajadores se incluye el personal de envío y recepción, farmacéuticos y técnicos de farmacia, personal de enfermería, médicos, personal de quirófano, personal de servicios medioambientales (limpieza, lavandería, mantenimiento) y trabajadores en prácticas de veterinaria donde se utilizan MP (26)

Las principales vías de exposición a los MP descritas son (24,37):

- Vía inhalatoria: se refiere a la exposición por inhalación de polvo, aerosoles o vapores presentes en el aire de los lugares en los que se preparan o administran los medicamentos. El tóxico pasa a las vías respiratorias y de ahí al torrente sanguíneo.
- Vía transdérmica o transmucosa: absorción a través de piel o mucosas (incluida la córnea) mediante contacto directo con el MP. Es una de las más comunes en la exposición a MP.

- Vía oral: se produce principalmente por comer, beber o fumar en espacios contaminados, o bien en otros espacios, después de haber estado manipulando MP y sin haber llevado a cabo adecuadas medidas higiénicas (vía mano-boca)
- Vía parenteral: por inyección directa del MP a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de viales o ampollas.

Algunas de las principales actividades descritas en la literatura que pueden dar lugar a exposición a los MP, aunque no exclusivas, son (26):

- Reconstitución de medicamentos en polvo o liofilizados y posterior dilución del polvo reconstituido o de las formas líquidas concentradas de medicamentos peligrosos.
- Expulsión de aire de jeringas cargadas de MP.
- Administración de medicinas peligrosas por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa (iv)
- Recuento de dosis orales y comprimidos no recubiertos individuales de frascos de dosis múltiples.
- Machacar comprimidos para preparar dosis líquidas orales.
- Introducción de polvos en cápsulas para preparación individualizada.
- Contacto con concentraciones cuantificables de medicamentos presentes en la parte externa de viales de medicamentos, superficies de trabajo, suelos y productos farmacéuticos finales (frascos, bolsas, casetes y jeringas).
- Generación de aerosoles durante la administración de medicamentos, por inyección iv directa o infusión iv.
- Cebado del equipo de infusión iv con una solución del medicamento a la cabecera del paciente (este procedimiento debería realizarse en la unidad de farmacia).
- Manipulación de líquidos corporales o de ropa, apósitos, ropa de cama u otros materiales contaminados con líquidos corporales.
- Manipulación de residuos contaminados generados en cualquier etapa del proceso de preparación o administración.

1.4.2 Efectos sobre la salud de los medicamentos peligrosos para el profesional sanitario

Aunque no se han podido establecer de forma clara los efectos tóxicos de la exposición a dosis bajas de estos medicamentos (caso de la actividad laboral), son numerosas las publicaciones que han manifestado que la exposición laboral a MP puede inducir la aparición tanto de efectos de efectos adversos agudos como crónicos.

Los efectos mencionados, al igual que en el caso de las 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 este tipo de procesos patológicos, a lo que viene a unirse la inexistencia de biomarcadores diagnósticos o pronósticos adecuados (38).

1.4.2.1 Efectos agudos.

Son aquellos que se producen en un corto espacio de tiempo desde el momento de la exposición, generalmente tras una elevada exposición. Sus efectos son evidentes e inmediatos. Muchos MP, especialmente los citotóxicos, son muy irritantes y tienen efectos dañinos a nivel local tras en contacto con la piel y los ojos (37).

En la literatura hay descritas series de casos de reacciones cutáneas, efectos oculares, dermatitis, dolores de cabeza y síntomas gripales (13,39–43).

1.4.2.2 Efectos crónicos:

Estos efectos ocurren tras un largo periodo de tiempo después de la exposición, o después de exposiciones acumuladas a concentraciones bajas de tóxico (37).

Como se ha comentado, es difícil establecer los posibles efectos adversos que puedan causar la exposición profesional crónica a bajos niveles de concentración de compuestos citostáticos. Hay que tener en cuenta que los efectos pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años (o generaciones) de exposición continuada.

Se han descrito los siguientes efectos crónicos:

- Mutagenicidad y efectos citogenéticos (2,44–51).
- Efectos sobre el desarrollo y sobre la función reproductora (52–54).
- Neoplasias (55–58).

1.5 Normativa

El marco legislativo de la Unión Europea (UE) en materia de salud y seguridad en el trabajo consta de una directiva marco y veinticuatro directivas específicas elaboradas a lo largo del tiempo. La Directiva Marco europea sobre la seguridad y la salud en el trabajo, de 1989 (59), es la base de los principios comunes y las normas mínimas del conjunto de la UE. Se centra en una cultura de prevención del riesgo y establece las obligaciones de los empleadores en relación con los siguientes aspectos:

- i) evaluaciones de riesgos;
- ii) medidas preventivas;
- iii) transmisión de información sobre salud y seguridad en el trabajo a los trabajadores;
- iv) formación;
- v) consulta; y
- vi) participación equilibrada.

Estas obligaciones atañen a todos los sectores y profesiones y tanto a los empleadores públicos como a los privados. Existen directivas específicas que abordan riesgos, grupos y entornos concretos.

En el ámbito de la exposición a agentes químicos y seguridad química, se han desarrollado 9 directivas (60–68), de las cuales sólo la Directiva 2004/37/CE (63) aplica

a sustancias carcinógenas, mutágenas o tóxicas para la reproducción en el trabajo. La Directiva publicada en 2004 sustituyó a la Directiva 90/394/CEE (69) y sus posteriores modificaciones (70,71). La Directiva 2004/37/CE ha sufrido varios cambios en el período 2017-2022 para mejorar la protección de los trabajadores contra el cáncer, en línea con el compromiso más amplio de la Comisión de la UE de intensificar la lucha contra el cáncer. Se adoptaron cuatro modificaciones (23,72–74) que introdujeron valores límite más estrictos para una serie de carcinógenos generalizados. La Directiva 2022/431/UE (23) también incluyó las sustancias tóxicas para la reproducción dentro del ámbito de aplicación de la directiva, cambio el título original sobre la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a carcinógenos o mutágenos en el trabajo por el de protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a carcinógenos, mutágenos o sustancias reprotóxicas en el trabajo.

Además, esta la citada Directiva de 2022 declara explícitamente y por primera vez, a los MP como dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 2004.

En España, La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales (32), determina el cuerpo básico de garantías y responsabilidades preciso para establecer un adecuado nivel de protección de la salud de los trabajadores frente a los riesgos derivados de las condiciones de trabajo, en el marco de una política coherente, coordinada y eficaz. Según el artículo 6 de la misma serán las normas reglamentarias las que fijarán y concretarán los aspectos más técnicos de las medidas preventivas.

En concreto, a los MP les son de aplicación las normas referentes a la protección de los trabajadores relacionadas con la exposición a agentes cancerígenos (Real Decreto 665/1997 (75) y su última modificación (Real Decreto 427/2021 (76)) y el RD 374/2001 (77), relacionado con la exposición a agentes químicos, ya que los agentes químicos cancerígenos y mutágenos forman parte de los agentes químicos considerados como peligrosos, y las disposiciones del Real Decreto 374/2001, que no estén incluidas de forma más específica o rigurosa en el Real Decreto 665/1997 (y sus modificaciones), también deberán ser aplicadas en los casos de riesgo por exposición a cancerígenos o mutágenos durante el trabajo.

En ambas normas se establecen todas las medidas preventivas -técnicas y organizativas- cuya aplicación debe considerarse siempre que se utilice un MP, entre las que se encuentran la utilización de SCTM y/o dispositivos de contención (antigoteo y herméticos).

1.6 Evaluación de riesgos

La protección de la salud y la seguridad de los trabajadores, consagrada en los Tratados (<http://bit.ly/3ZSWzNr>) y en la Carta de los Derechos Fundamentales (78) es un elemento esencial para lograr unas condiciones de trabajo dignas para todos los trabajadores. El derecho a un lugar de trabajo saludable y seguro está reflejado en el principio n.º 10 del pilar europeo de derechos sociales, y es fundamental para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas. También es uno de los elementos constitutivos de la Unión Europea de la Salud, en cuya creación se está trabajando (79).

El cáncer es la causa principal de la mortalidad laboral en la UE (Figura 2). Se calcula que los agentes carcinógenos contribuyen a unas 100 000 muertes laborales por cáncer en el lugar de trabajo al año. El compromiso de la UE con la lucha contra el cáncer en el lugar de trabajo también es coherente con la estrategia de la hoja de ruta sobre carcinógenos 2020-2024 (<http://bit.ly/41jX307>), que congrega a los Estados miembros y a los interlocutores sociales con vistas a la aplicación de los valores límite y otras disposiciones adoptadas a nivel de la UE con celeridad, limitó la exposición a 26 sustancias peligrosas y mejoró, de este modo, las condiciones laborales de alrededor de 40 millones de trabajadores (79).

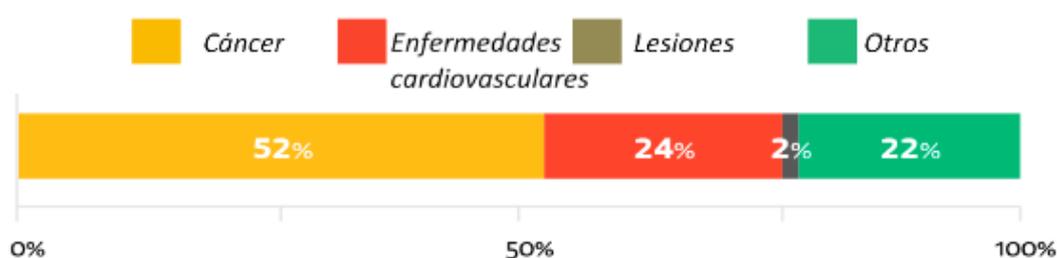


Figura 2. Causas de las muertes relacionadas con el trabajo (%) en la UE. Fuente: EU-

OSHA: «Comparación a nivel internacional del coste de los accidentes y las enfermedades relacionadas con el trabajo», 2017

Minimizar la exposición laboral a MP debe ser, por tanto, un cometido primordial para las organizaciones sanitarias.

La evaluación de los riesgos laborales es el proceso dirigido a estimar la magnitud de aquellos riesgos que no hayan podido evitarse, obteniendo la información necesaria para adoptar medidas preventivas (80).

Según NIOSH (36) el riesgo asociado a los MP resulta del peligro (capacidad de producir daño para la salud) y la exposición a éste (interacción del profesional sanitario con el MP), o dicho de otra forma, la magnitud del riesgo asociado a los MP resulta de la combinación de dos variables: probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad del mismo en caso de que ocurriera (37).

Los agentes cancerígenos y mutágenos presentan efectos estocásticos, es decir, efectos que no responden a una relación graduada “exposición - efecto” de la cual pueda deducirse científicamente un umbral de exposición por debajo del cual haya seguridad de que el efecto no se va a producir o no va a sobrepasar un nivel máximo aceptable de intensidad. Para estos agentes se admite la existencia de una relación “exposición - probabilidad de efecto” que permite deducir que, cuanto más baja sea la exposición a los mismos, menos probable será que se produzcan tales efectos, aunque éstos, en caso de producirse, serán siempre de carácter muy grave e irreversible: un cáncer o un cambio permanente en el material genético.

Por ello, la utilización del término “tan bajo como sea técnicamente posible”, (*ALARA* por sus siglas en inglés, *As Low As Reasonably Achievable*) referido al nivel de exposición que debe ser garantizado, es habitual en los agentes carcinógenos y mutágenos, y su objetivo es minimizar, en lo posible, la probabilidad de que se produzcan los efectos (81).

En base a estas premisas, NIOSH, en su documento *“Managing Medicamentos peligrosos Exposures: Information for Healthcare Settings”* (36), establece que el proceso de evaluación de riesgos se compone de cuatro etapas (Figura 3):

1. Identificación del peligro.
2. Evaluación de la exposición.
3. Estimación de la magnitud del riesgo: valorar conjuntamente la probabilidad y las consecuencias de que se materialice el peligro.
4. Establecimiento de un plan de gestión del riesgo, que incluirá el resultado de la evaluación de los riesgos, las medidas de prevención adoptadas, su priorización, así como la monitorización de las medidas de control y su frecuencia (verificación).

Las tres primeras etapas corresponden al proceso conocido como “Análisis del Riesgo”, que proporcionará información acerca del orden de magnitud es el riesgo.

Si los resultados de la evaluación pusieran de manifiesto situaciones de riesgo no tolerables, el responsable de la organización realizará aquellas actividades preventivas necesarias para eliminar o reducir y controlar tales riesgos. Al proceso conjunto de evaluación y control del riesgo se le suele denominar “Gestión del Riesgo” (80). El responsable de la organización deberá planificar estas actividades priorizando en función de su peligrosidad y probabilidad, estableciendo el plazo para llevarlas a cabo, la designación de responsables y los recursos humanos y materiales necesarios para su ejecución. Además, deberá asegurarse de la efectiva ejecución de las actividades preventivas incluidas en la planificación, efectuando para ello un seguimiento continuo y una comprobación de su eficacia (37).

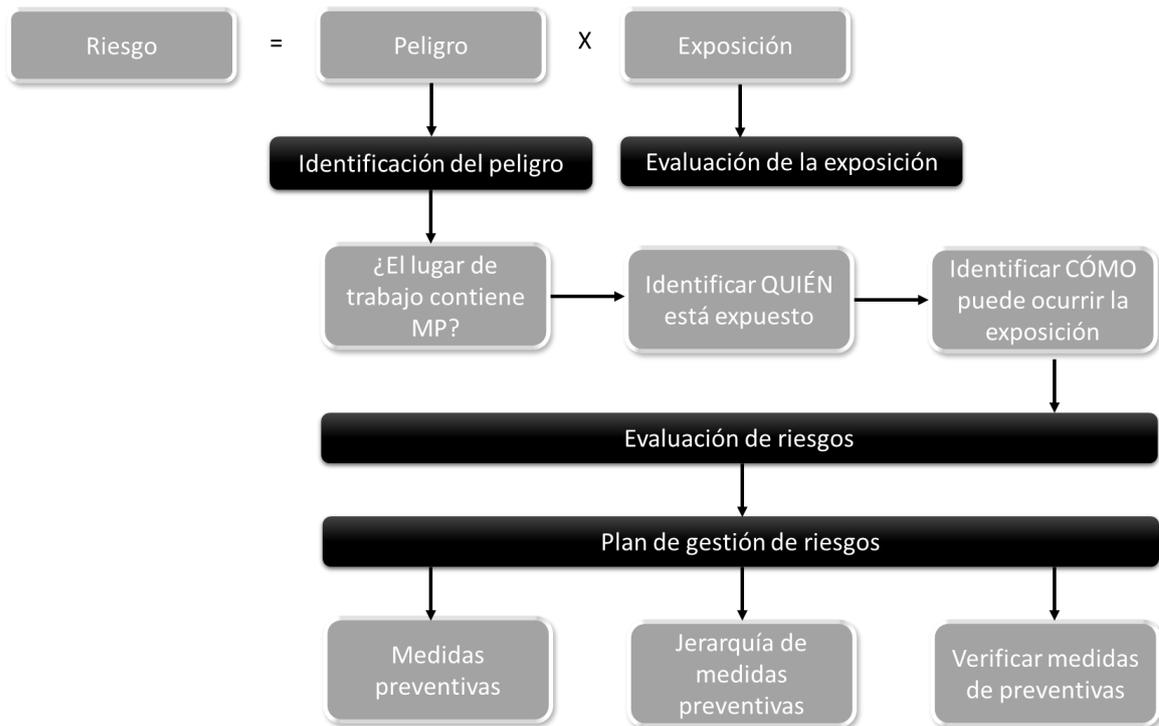


Figura 3. Elementos de la evaluación de riesgos. Adaptada de ref. (36)

De todo lo anteriormente comentado se deduce que, en el caso de los MP, el riesgo para el profesional sanitario va a depender de la exposición (pues la gravedad de sus efectos se considerará siempre máxima), siendo, por tanto, la valoración de la probabilidad de exposición el punto clave en la evaluación de riesgos.

Como se ha comentado en anteriores apartados, la exposición puede ocurrir por inhalación de polvo, aerosoles o vapores presentes en el aire de los lugares en los que se manipulan MP, a través de la piel o mucosas (incluida la córnea), tras contacto directo de la sustancia presente en superficies de trabajo, viales, envases y vestimentas contaminadas o fluidos y excretas de los pacientes (vómitos, orina, heces o sudor), por ingestión (vía mano-boca) o bien por inyección accidental (con jeringas contaminadas con MP o restos de viales cortantes).

El *gold standard* para la valoración de la exposición a agentes químicos consiste en la evaluación cuantitativa de éstos en el lugar de trabajo (77). La valoración de la concentración de agentes químicos, comporta su medición y la comparación con un valor límite, siendo metodológicamente una parte muy importante de la evaluación

del riesgo asociado a esa exposición (81). Sin embargo, en el caso de los MP, no existen métodos de determinación para todos los casos (sólo unos pocos medicamentos, especialmente citostáticos clásicos como metotrexato, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, ifosfamida, paclitaxel, docetaxel y gemcitabina disponen de técnicas de medición validadas (82) ni valores límites establecidos, no siendo viable la determinación cuantitativa (25) de modo que, actualmente, la mejor aproximación que se puede hacer es una estimación de la probabilidad de exposición atendiendo a distintos factores.

NIOSH recomienda que se realice una evaluación de la exposición para cada tipo de formulación de MP utilizada y en cada actividad llevada a cabo. Algunas formas farmacéuticas, a priori, no suponen un riesgo sustancial, como por ejemplo las cápsulas o los comprimidos recubiertos, MP sólidos que no requieren manipulación para ser administrados a los pacientes. Sin embargo, el riesgo aumenta considerablemente cuando estas formulaciones han de ser manipuladas realizando operaciones tales como machacar comprimidos o abrir cápsulas para elaborar una solución (36).

Los factores a considerar en la evaluación de la exposición deben incluir, aunque no se limitan, a los siguientes (36):

- Profesionales expuestos.
- Etapas y operaciones de manipulación llevadas a cabo.
- Dosis de los MP utilizadas, frecuencia y formas farmacéuticas manipuladas.
- Medidas preventivas existentes.
- Disposición física de las áreas de trabajo.
- Existencia de procedimientos de mantenimiento de equipos e instalaciones, descontaminación y limpieza, gestión de residuos, actuación ante derrames y salpicaduras, etc.

1.7 Medidas preventivas

La evaluación de riesgos de los diferentes puestos de trabajo y actividades desarrolladas dará como resultado la recomendación de llevar a cabo una serie de medidas

para la adecuada gestión del riesgo derivado del uso de MP. Según sean las características de cada medicamento, la manipulación del mismo y el lugar en el que esta se realice, habrá que adoptar unas medidas preventivas u otras. No obstante, la normativa sobre exposición al riesgo químico establece una jerarquía en la adopción de estas medidas preventivas encaminadas a reducir la exposición, basada en los estándares empleados en el ámbito de la Higiene Industrial (75,77), que incluyen la utilización de controles técnicos, organizativos y EPIs (36). En la Figura 4 se muestra dicha jerarquía. Las medidas de la parte superior del gráfico son potencialmente más eficaces que las de la parte inferior. La medida más eficaz es, evidentemente, no disponer del MP y sustituirlo por otro medicamento no peligroso, si bien esta medida muchas veces no es aplicable en el caso de los medicamentos. De esta manera, intentar aislar a los trabajadores del riesgo se convierte muchas veces en la primera medida viable.

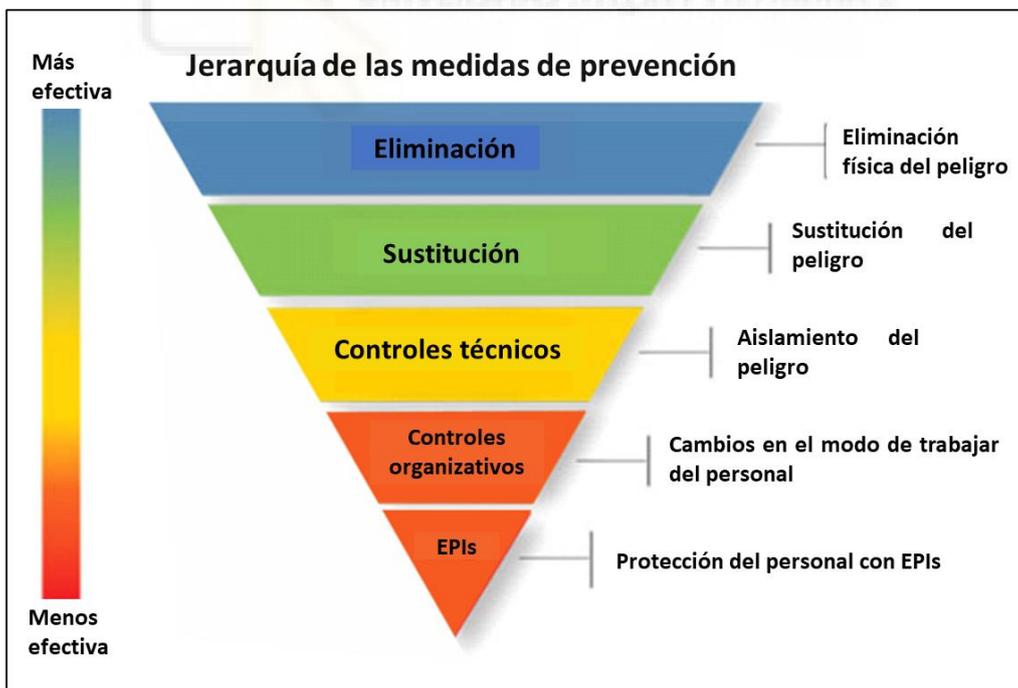


Figura 4. Medidas para el control de las exposiciones laborales.

Las medidas de prevención se clasifican de distintas formas:

- a. Atendiendo al número de profesionales que protegen:
- Colectivas: aquellas medidas de protección laboral destinadas a la protección de la plantilla o de los trabajadores en su conjunto.
 - Individuales: aquellas medidas de protección destinadas a la protección de un único trabajador. En este escenario se encuadran los EPIs.
- b. Atendiendo a la naturaleza de la medida de protección:
- Técnicas: instalaciones, equipos y dispositivos destinados a evitar que el riesgo se materialice, es decir, que se produzca la exposición o contacto del MP con el profesional.
 - Organizativas o administrativas: enfoque de la organización o institución en la forma de trabajar con el fin de minimizar o eliminar los riesgos derivados de la manipulación de los MP.
- c. Atendiendo al objetivo:
- Primarias: medidas cuyo objetivo es el confinamiento del MP.
 - Secundarias: medidas cuyo objetivo es prevenir fallos en barreras primarias (EPIs).

De este modo, se definen medidas colectivas primarias, tanto técnicas (salas blancas, cabinas de seguridad biológica, sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM)), como organizativas (procedimientos normalizados de trabajo, validación de técnicas de manipulación específicas, etc.) y medidas individuales secundarias, donde se enmarcarían los EPIs.

Sea como fuere, las medidas colectivas siempre se priorizarán frente a las individuales, aunque en el caso de los MP, los EPIs, que ocupan el tercer puesto dentro de la jerarquía de medidas a adoptar (detrás de los controles técnicos y organizativos, ver Figura 4) constituyen una medida elemental, asociada siempre a la utilización de las medidas de prevención colectivas (37).

1.7.1 Medidas técnicas de prevención primaria

1.7.1.1 Cabinas de seguridad biológica (CSB)

Las CSB son equipos que proporcionan una barrera de contención para trabajar de forma segura. Dependiendo de su diseño y clasificación, son adecuadas para proteger al trabajador, al medio ambiente o al producto.

Existen tres clases básicas de CSB (83):

1. CSB de clase I: se trata de cabinas con presión negativa respecto al entorno, abiertas frontalmente, en las que el aire procedente del local se introduce por la abertura frontal y es extraído al 100% y descontaminado mediante un filtro HEPA (filtros de aire de muy alta eficacia). Protegen al personal y al ambiente, pero no al producto; su uso no previene la exposición por contacto a materiales peligrosos, por lo que es necesario el uso de EPI adecuados.
2. CSB de clase II: este tipo de cabinas se desarrolló para proteger al personal, al ambiente y a los productos que se manipulan. Las CSB clase II, al igual que las de clase I, no previenen la exposición por contacto a materiales peligrosos, por lo que es necesario el uso de EPI adecuados. Las CSB de clase II son las recomendadas para el manejo de medicamentos estériles. Dentro de la clase II existen cuatro tipos principales (84):
 - Tipo A1: Recircula el 70% del aire circulante y expulsan el 30% restante al propio recinto donde está la cabina. No apropiado para la manipulación de MP.
 - Tipo A2/B3: Recircula el 70% del aire y extrae el 30% al exterior.
 - Tipo B1: Recircula el 30% del aire circulante y expulsa el 70% al exterior.
 - Tipo B2: No se recircula, expulsan el 100% del aire circulante. Esta modalidad es la más apropiada para la manipulación de MP.
3. CSB clase III: Aisladores. en este tipo de cabinas, el área de trabajo está herméticamente sellada, separando completamente al manipulador por medio de barreras físicas (a través de guantes incorporados a los paneles del área de

trabajo). El aire interior es extraído al 100% mediante filtros HEPA y, para ser útiles en la manipulación de MP estériles, deben garantizar en todo momento una presión negativa con respecto al entorno para asegurar la ausencia de contaminación. Dada su configuración, las CSB de clase III, con presión negativa, ofrecen la máxima protección al manipulador, ya que, a la protección de exposición por contacto, añaden la protección al manipulador y al ambiente local.

1.7.1.2 Entorno de las cabinas de seguridad biológica para la manipulación de MP: salas blancas

En cualquier clase y tipo de CSB, parte del aire del local donde está ubicada puede penetrar en el interior de ella, incluso en las de clase III, a través de la esclusa para la introducción del material. Por ello, es importante su diseño, así como las medidas de control y mantenimiento que deben realizarse en dicha área.

Una sala blanca es, según se recoge en la UNE-EN ISO 14644-1 (85), “un local en el que se controla la concentración de partículas contenidas en el aire y que además su construcción y utilización se realiza de forma que el número de partículas introducidas o generadas y existentes en el interior del local sea lo menor posible y en la que además se puedan controlar otros parámetros importantes como: temperatura, humedad y presión”.

Las salas blancas deben garantizar la exclusión microbiana para prevenir la contaminación de materiales estériles, componentes y superficies en operaciones asépticas (86).

Las salas blancas están clasificadas por diferentes organismos y estándares internacionales según el número de partículas medido y la dimensión de estas partículas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) clasifica el ambiente de las instalaciones en cuatro grados, en función de distintos parámetros, como son el número máximo permitido de partículas por m³ con un determinado tamaño de partícula, el número de recambios de aire por hora, el flujo de aire y las

diferencias de presión entre zonas (87). Las especificaciones técnicas de cada tipo se indican en la Tabla 1.

Grado	Máximo número permitido de partículas por m ³ con tamaño igual o superior a:			
	En reposo		En funcionamiento	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	N/D	N/D

Tabla 1. Calidad y especificaciones técnicas del ambiente según la clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

A la hora de seleccionar qué tipo de instalaciones son necesarias para la manipulación de MP hemos de atender, tanto a la necesidad de esterilidad en el producto final, si así se requiere, como a la protección del manipulador por exposición potencial a partículas

o aerosoles procedentes del producto. Así en el caso de los MP estériles, se recomienda su elaboración en CSB tipo II, preferiblemente CSB II B2 en ambiente controlado grado B (o C, sólo en el caso de que los materiales de partida sean estériles (88) con diferencial de presión negativa, mientras que los MP no estériles la recomendación general es la elaboración de CSB tipo I, situada en entorno C o D (27).

1.7.1.3 Sistemas cerrados de transferencia de medicamentos.

El NIOSH, en su alerta de 2004 (13) define un sistema cerrado como un dispositivo que no intercambia aire ni contaminación con el medio ambiente. Asimismo, se define un SCTM, como un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de fármacos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo. La definición del NIOSH es la única que contempla la posibilidad de formación de vapores de un determinado fármaco, cuestión importante, pues ni los filtros con un diámetro de poro de 0,22 µm ni los filtros HEPA retienen los vapores de los MP.

Una de las causas más habituales de contaminación por MP, es la utilización de agujas y sistemas de transferencia de medicamentos convencionales que favorecen la formación de aerosoles, la liberación de vapores, el goteo del medicamento, o los accidentes por punción, en las distintas fases de la preparación y administración. Es por ello, que para intentar reducir el nivel de exposición de los manipuladores se recomienda el empleo de SCTM tanto en la preparación como en la administración de MP (84)

La *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* (ISOPP) recomienda el uso de SCTM durante la preparación y dispositivos de contención (antigoteo y herméticos) para la administración de fármacos citotóxicos, y distingue entre un sistema cerrado en el contexto de contaminación microbiológica y un sistema cerrado en el contexto de contaminación química y exposición laboral. Los estándares ISOPP para el manejo seguro de antineoplásicos coinciden en que la definición NIOSH es la más amplia y concreta, ya que en la reconstitución de MP preocupa tanto la contaminación microbiológica como la exposición a fármacos de alto riesgo (89).

La farmacopea de los Estados Unidos (EE. UU.) en su normativa de manipulación de MP , obliga a utilizar sistemas cerrados en la administración de fármacos peligrosos, y lo recomienda en la elaboración siempre que las formas farmacéuticas lo permitan (27).

En EE. UU., la FDA tiene establecido el código de producto ONB (*Optimal Normal Basis*) para los SCTM destinados a su aplicación intravascular y que define como los que en el ámbito sanitario permiten la reconstitución y transferencia de antineoplásicos y medicamentos peligrosos reduciendo la exposición del personal sanitario. Puede que un equipo sea ONB solamente para alguna de las fases de trabajo o para todas (83). En cuanto a la administración, no hay establecido específicamente un código que nos permita conocer el nivel de seguridad.

En España estos equipos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009 (90) y clasificados en la clase IIa.

A diferencia de lo que sucede en EE. UU., en nuestro país, como en el resto de la Comunidad Europea, no existe regulación específica sobre los sistemas cerrados, y por tanto, en el caso de dispositivos que exclusivamente se comercializan y distribuyen en Europa desconocemos si se deberían utilizar en la manipulación y manejo de MP (91).

Es importante comprender que no todos los sistemas de preparación y administración son igualmente capaces de proteger a los trabajadores de la exposición a MP, de ahí la importancia de seleccionarlos de forma adecuada. La definición de un SCTM se aplica, en consecuencia, tanto a la preparación como a la administración de MP. Dado que este trabajo se centra fundamentalmente en la fase de administración de MP, a continuación, se describirán con mayor detalle los SCTM empleados en esta etapa, sin entrar a describir en profundidad los que se utilizan en la etapa de preparación.

1.7.1.3.1 SCTM durante la preparación

Con el uso de los SCTM durante el proceso de elaboración se evita la formación de aerosoles e idealmente vapores mediante diferentes sistemas que permiten igualar las presiones dentro y fuera del vial.

Existen dos tipos de sistemas, los de filtración, que disponen de un filtro de aire hidrófobo que evita el incremento de la presión interna del vial, permitiendo el intercambio adecuado de aire durante el proceso de extracción de la medicación y los de barrera, que disponen de diferentes mecanismos (cámara de ecualización, doble aguja) que permiten igualar las presiones dentro y fuera del vial (92).

A grandes rasgos, los SCTM comprenden tres partes necesarias para la elaboración de MP: el punzón o protector que se acopla en el vial; el inyector o conector de jeringa que permite extraer la medicación del vial y el dispositivo de transferencia que permite la transferencia a la bolsa de infusión (91).

1.7.1.3.2 SCTM durante la administración.

Durante la administración existe riesgo de exposición accidental a estos medicamentos al purgar y desconectar las vías de infusión. En este sentido, la utilización de sistemas de contención para administración, evita de forma mecánica, tanto la transferencia de

contaminación ambiental dentro del sistema, como la salida del medicamento de alto riesgo o concentraciones de vapor fuera del mismo. En la fase de administración se debe asegurar que las conexiones entre las mezclas con MP y la vía del paciente son estancas, reduciendo al máximo el riesgo de desconexiones accidentales, salpicaduras o eliminación de vapores al ambiente (91).

Aunque cada dispositivo tiene un diseño distinto, todos ellos se basan en proporcionar conexiones herméticas entre los componentes del sistema y en retener los posibles aerosoles o derrames en cámaras estancas diseñadas al efecto. En general se ofrecen como sistemas de varios componentes para las distintas operaciones compatibles entre sí, pero no siempre compatibles con dispositivos de otros sistemas o proveedores.

Cuyo se administra un MP se debería realizar, por motivos de seguridad, un purgado con suero limpio previo a la administración del MP y posterior, para asegurar que se administra la dosis completa del MP, para lavar la vía y proceder a una desconexión de seguridad al finalizarlo. El purgado de la línea de infusión del paciente también se debe realizar con suero limpio para minimizar el contacto directo con estos fármacos.

Independientemente del sistema de administración cerrado que se vaya a utilizar, la administración de estos fármacos se debería realizar con bombas de perfusión de flujo controlado, para que, tras la desconexión de la vía del paciente, no se produzcan goteos. Estos sistemas se conectan a la vía de paciente mediante conexiones *luer-lock*.

Modalidades de administración de medicamentos peligrosos (91).

En nuestro país tenemos disponible dos sistemas diferentes de administración de MP: el sistema tipo árbol y el sistema valvular.

Sistema tipo árbol (Figura 5)

La elección de una arquitectura tipo “árbol” implica utilizar un dispositivo que tiene un trocar o punzón proximal para conectar una solución de mantenimiento y lavado y que dispone de varias conexiones valvulares en “Y”, entre 2 y 4, donde se insertan las

preparaciones. El punzón de la línea principal se conecta a un suero de lavado que permite limpiar la línea de infusión entre la administración de diferentes MP. Algunos de estos sistemas disponen de un adaptador para incorporar el sistema de infusión, y otros tienen el sistema de infusión ya incorporado.

Las premedicaciones o las soluciones de hidratación se conectan al punzón del árbol previo a la administración del tratamiento. Las distintas bolsas o frascos de infusión de MP se conectan en las válvulas de seguridad del árbol. Es imprescindible que se dispensen desde el servicio de farmacia con una alargadera denominada línea secundaria, purgada con un suero limpio. Esta línea secundaria debe reunir una serie de características para que se pueda considerar segura:

- Punzón que garantice la no salida de fluidos del interior de la bolsa hacia el exterior.
- Puerto para transferencia de fármaco con válvula bidireccional de seguridad, que garantice que no hay goteos del interior del contenedor hacia el exterior al desconectar la jeringa.
- *Luer* macho giratorio con válvula antirreflujo incorporada (evita efecto vasos comunicantes) y tapón hidrófobo que facilita el purgado, eliminando el aire y evitando el goteo. En el caso de que la válvula antirreflujo esté incorporada en el equipo o sistema de infusión, no será exigible que también lo esté en este *luer* macho.
- Pinza (*clamp*) de seguridad para evitar la transferencia del fármaco hacia la zona de conexión con el árbol. Es muy importante que este sistema secundario salga pinzado, para minimizar que el fármaco pueda llegar a la zona de conexión.

Una vez están preparados todos los contenedores de los MP (frascos o bolsas de infusión) para un tratamiento, estas líneas se conectarán para ser administrados a través los puertos de conexión. Previo a la administración se abrirá la pinza (*clamp*) de la alargadera para permitir la infusión en el orden establecido de los diferentes fármacos.

A través del trocar proximal, donde está conectado el contenedor del suero limpio, se podrá realizar el lavado del sistema después de la administración de cada fármaco.

Ninguna de las bolsas o frascos de MP debe ser desconectado de las válvulas de seguridad (a menos que se trate de árboles con conexiones secas), de modo que una vez finalizada la sesión se desecharán las bolsas o frascos vacíos con sus alargaderas, el sistema de árbol y el de infusión.

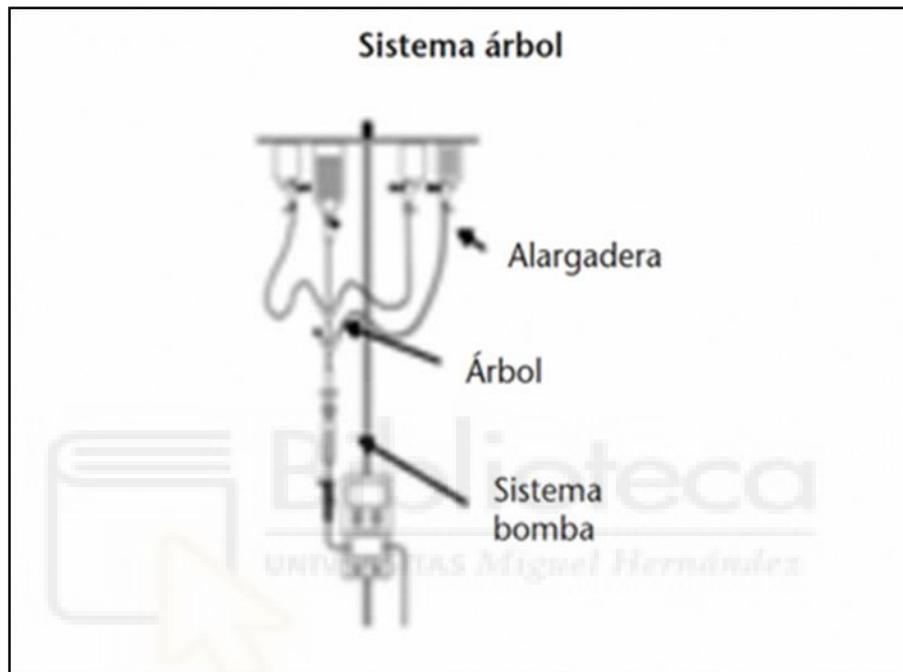


Figura 5. Sistema tipo árbol

Sistema valvular (Figura 6)

Los sistemas valvulares consisten en un sistema de administración de una única línea de infusión con un dispositivo que permite conectar uno a uno los diferentes MP que conforman el tratamiento del paciente mediante conexiones y desconexiones que deben ser seguras.

El MP se envía elaborado desde el servicio de farmacia en una bolsa o frasco con un dispositivo que dispone de una válvula de seguridad, que no requiere alargadera, y por tanto que no es necesario purgar con suero.

Previo a la administración se conecta la bolsa o frasco al sistema de infusión que dispondrá de otro dispositivo con una válvula, con la que se podrá realizar la conexión

macho-hembra. Habitualmente este dispositivo va unido a una alargadera, que se ha conectado previamente a un sistema de administración de bomba mediante su ajuste irreversible al punzón del sistema de infusión.

Dado que teóricamente este sistema permite hacer conexiones y desconexiones en un ámbito cerrado, una vez infundida la medicación de una bolsa o frasco, se desconecta y se desecha. A continuación, se conecta a través del dispositivo la siguiente medicación. De esta forma se administra tanto la premedicación, hidratación, los MP y las soluciones de lavado.

Tanto la premedicación como los sueros de hidratación/lavado requerirán por tanto disponer del dispositivo que permite la conexión con el sistema de infusión.

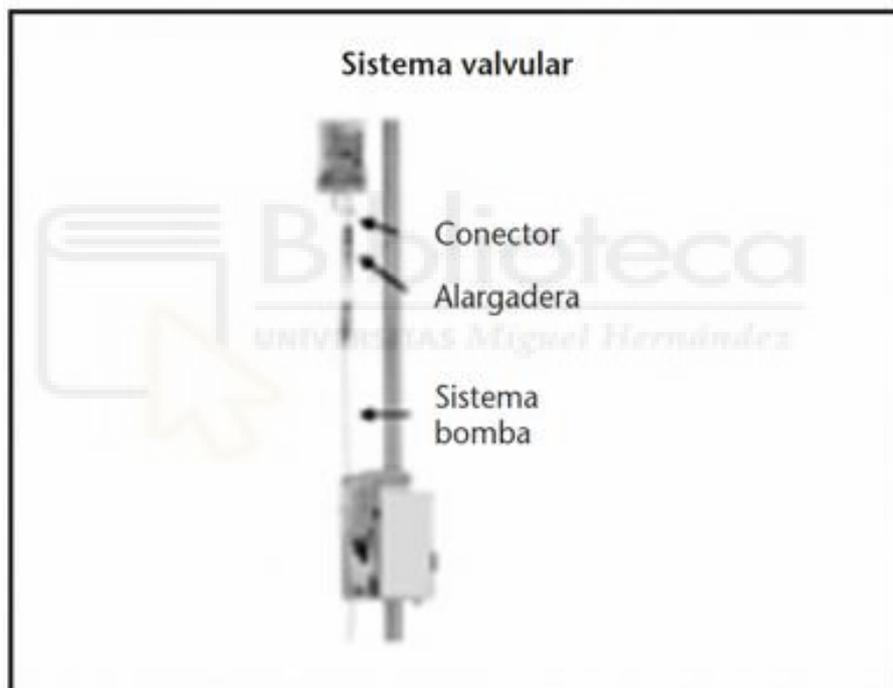


Figura 6. Sistema valvular.

Comparativa de sistemas árboles versus valvulares

Los sistemas de administración de árbol presentan como ventaja la seguridad en el proceso de administración, ya que no hay desconexiones que incrementen el riesgo de exposición a fármacos peligrosos como ocurre con los sistemas valvulares. No obstante, los árboles presentan como inconveniente el riesgo de derrames accidentales en caso de olvidos al pinzar el sistema secundario. Los que utilizan en la preparación sistemas diseñados para minimizar la contaminación química es más

probable que lleguen a la zona de administración con menor nivel de contaminación. Los sistemas valvulares son más sencillos e intuitivos, pero hay pocos estudios que evalúen su seguridad. Sabemos que los que utilizan válvulas de seguridad que no están diseñadas para contener la contaminación química (sistema valvular Texium®, ChemoCLAVE®) (93) producen contaminación en los puntos críticos en la desconexión.

1.7.2 Medidas técnicas de prevención secundaria: Equipos de protección individual (EPI)

Los EPI son cualquier equipo destinado a ser llevado o sujetado por el trabajador para protegerse de uno o varios riesgos que puedan amenazar su seguridad o su salud, así como cualquier complemento o accesorio destinado a tal fin. Deben utilizarse cuando la implantación de las medidas técnicas de protección colectiva y organizativas de prevención primaria u organizativas de protección primaria no garanticen la eliminación, o al menos la suficiente limitación de los riesgos para la seguridad o la salud de los trabajadores, como es el caso de la manipulación de MP en el ámbito sanitario (94).

Tal y como queda establecido en la Ley de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL) (32), el EPI debe ser considerado el último recurso o barrera de protección entre la persona y el riesgo, dado que protege sólo a la persona que lo lleva, mientras que las medidas primarias de control en la fuente protegen a todas las personas del lugar de trabajo. No obstante, en la práctica asistencial existen situaciones en las que no pueden aplicarse todas las barreras técnicas de forma razonable, por lo que es necesario considerar el uso de EPI (83).

En lo que respecta a los EPI para manipulación de MP, según el RD 1407/1992 (95), están clasificados en la categoría III (equipos destinados a proteger contra riesgos de consecuencias graves, mortales o irreversibles, sin que el usuario pueda descubrir a tiempo su efecto inmediato). Los EPI clasificados en esta categoría deben llevar el marcado CE ligado a un número que identifica al Organismo Notificado que realiza el control de calidad de la producción.

Los EPIs para manipular MP son los siguientes:

- Guantes: no deben utilizarse guantes de cloruro de polivinilo (PVC), puesto que son permeables a ciertos preparados (ofrecen peor protección), ni tampoco guantes empolvados ya que atraen las partículas de citostáticos. Hay varios materiales que podrían considerarse adecuados: látex, nitrilo, neopreno, poliuretano. Un guante (independientemente de la certificación europea que tenga) que obtenga en el estándar ASTM D-6978-05 un tiempo de paso superior a 30 minutos, obtiene la calificación de guante para citostáticos (30,83,84). Según la normativa USP 800, durante la elaboración se recomienda emplear doble guante acreditado para manipular citostáticos (27). Ningún guante es completamente impermeable a todos los citostáticos. La permeabilidad de los guantes depende del tipo de medicamento, tiempo de contacto y del grosor, material e integridad del guante. Los guantes deben cambiarse aproximadamente cada 30 minutos cuyo se trabaja de forma continua con MP, e inmediatamente, cuyo se contaminen con alguno de ellos, cuyo se rompan o al finalizar la sesión de trabajo. Con citostáticos muy lipófilos se cambiarán inmediatamente después de la preparación (25).
- Bata: debe ser de baja permeabilidad, con abertura en la parte trasera, mangas largas y puños elásticos ajustados cerrados a la altura de la muñeca, impermeable, al menos en la zona delantera (pecho y vientre) y en las mangas para evitar absorción de citotóxicos y cesión de partículas. Si existe exposición, se cambiará la bata lo antes posible, quedando prohibido salir con la bata a la pre-sala y se retirará teniendo cuidado de no tocar el exterior (26,31,67).
- Gorro: lo utilizará todo el personal que trabaje en el área de flujo laminar. Debe ser desechable, de un material que no desprenda partículas. El gorro debe colocarse antes que la bata (30,83,84).
- Mascarilla: Se recomienda utilizarla de protección respiratoria (MPR) como complemento de las CSB, pero nunca como sustitución de las mismas. Se recomienda en caso de derrame y siempre que haya que levantar el frontal de la cabina. Se dispondrá de MPR que cumplan con la normativa vigente. Las MPR FFP3 son las que se recomiendan ya que disponen de filtro de protección

respiratoria contra aerosoles y partículas con la mayor capacidad de retención. Las mascarillas quirúrgicas no ofrecen protección respiratoria frente a los aerosoles citostáticos (25,83,84).

- Gafas con protección lateral: sólo son necesarias para protegerse en el tratamiento de derrames fuera de la CBS, en los casos de limpieza a fondo de la CSB y ante la sospecha de salpicaduras fuera de la CSB. La retirada de la máscara o gafas de seguridad se hará evitando tocar la superficie externa que pudiera estar contaminada, retirándolas por la parte posterior de la cabeza, de atrás a delante (25,83,84).
- Calzas: Constituyen un requisito de las salas "limpias". Una ventaja adicional es que con su uso se limita la "salida" de posible contaminación hacia zonas exteriores (30).

1.7.3 Medidas organizativas de prevención primaria

Las medidas organizativas de prevención primaria constituyen el enfoque de la organización o institución en la forma de trabajar con el fin de minimizar o eliminar los riesgos derivados de la manipulación de los MP. Éstas deben incluir, como mínimo, la aplicación de una sistemática de trabajo adecuada, la validación de técnicas de manipulación específicas, el establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo que contemplen todas las fases de la manipulación de los MP y las medidas de actuación frente a cualquier situación de riesgo excepcional.

2. JUSTIFICACIÓN

En el siglo XXI y también en las últimas décadas del XX, la calidad asistencial constituye una preocupación constante de todos los actores que intervienen en el proceso asistencial (pacientes, familiares, profesionales y gestores) (96). Así, los sistemas actuales de gestión priorizan la atención sanitaria orientada hacia la calidad total y la eliminación o corrección de prácticas inseguras para el paciente.

Dentro de los complejos procesos asistenciales que tienen lugar a diario en las estructuras de los sistemas de salud, la administración de medicamentos constituye sin duda uno de los más relevantes. Sin embargo, con frecuencia se olvida que, antes de llegar al punto de administración, el medicamento ha tenido que seguir un largo camino que ha implicado una manipulación más o menos sofisticada para ser puesto en disposición de ser administrado al paciente, y también a lo largo de este camino es necesario garantizar la seguridad, pero en este caso de los profesionales que lo manipulan. Y, es conocido que ciertos medicamentos, como los MP, llevan implícita una mayor carga de riesgo que otros en lo que afecta a su administración y su manipulación si no se realiza de manera adecuada (38).

Lo que es patente, es el aumento de la preparación y administración de MP en los centros sanitarios lo que supone un incremento significativo de la exposición a los mismos de los profesionales sanitarios, los pacientes y sus familiares. Si bien los beneficios terapéuticos que experimentan los enfermos, con la utilización de este tipo de medicamentos, superan los riesgos asociados, los profesionales sanitarios que participan en el circuito farmacoterapéutico se ven expuestos a los peligros de los mismos, lógicamente en menor medida, pero sin obtener beneficio terapéutico alguno (26). Y hay que tener en cuenta, que la exposición a los riesgos, para profesionales, enfermos y familiares, es tanto durante la estancia en el centro sanitario, como en sus propios domicilios (97).

Los MP han sido descritos como el mayor peligro químico presente en el ámbito sanitario y uno de los agentes químicos más peligrosos jamás desarrollados (98). Por ello, son objetivo prioritario de las recomendaciones o estrategias de mejora de la

seguridad que se desarrollan por organismos u organizaciones expertas en seguridad laboral, como la *Joint Commission* (99), la *Occupational Safety y Health Administration* (OSHA) (100), la *Pan American Health Organization* (PAHO)(101) y la *European Agency for Safety y Health at Work* (EU-OSHA) (10).

Por otro lado, la complejidad y la naturaleza interdisciplinar del proceso de manipulación de los MP hacen que sea un proceso especialmente vulnerable a errores. Por ello, los MP son considerados como una terapia de alto riesgo y pueden tener consecuencias graves tanto para el paciente como para el profesional que los manipula (102,103).

No obstante, y a pesar de los esfuerzos realizados durante las últimas cuatro décadas a nivel internacional para establecer directrices que garanticen el uso seguro de los MP, actualmente no existen estándares globalmente armonizados para la prevención de la exposición a MP (98) y el problema, que tanto preocupa, dista mucho de estar resuelto (98,104).

Resulta evidente pues, que el proceso de manipulación de los MP conlleva importantes riesgos para el profesional sanitario, resultando imprescindible garantizar la seguridad del proceso. En consecuencia, la evaluación de riesgos se torna uno de los puntos clave en la gestión y control del proceso de los MP, más aún cuyo en el caso de profesionales sanitarios adscritos a las Unidades de Hospitalización que administran la medicación en el domicilio del paciente, y en el cual las condiciones en el lugar de trabajo (la casa del paciente) suelen ser no controladas y carentes, en la mayoría de ocasiones, de supervisión directa (10).

En este sentido, es importante destacar que la guía sobre manipulación de MP publicada en 2007, por la ISOPP (34), dedica una sección específica a la evaluación de riesgos. En EE. UU., tanto *The Hazardous Drug Consensus Group* (HDCG) (105) como el NIOSH (36) establecen la evaluación de riesgos como uno de los puntos clave en el control de la seguridad de la manipulación de MP, pues tal y como explican, de los resultados de ésta dependerán las medidas preventivas que adoptará la organización. Finalmente, en España, el documento de consenso avalado por distintas sociedades científicas, sindicatos, grupos de directivos sanitarios y asociaciones de pacientes, insta al Ministerio de Sanidad a la revisión y análisis de puntos críticos en distintas etapas

del proceso de manipulación de los MP (26), y aún más, a nivel normativo, así se exige (23,63,75). Sin embargo y a pesar de esto, los trabajos publicados al respecto son escasos o nulos.

Por todo lo expuesto, surge la necesidad de disponer de una evaluación de los riesgos asociados a la manipulación de los MP, con el fin de caracterizar los principales puntos críticos en el proceso, así como las medidas preventivas que se puedan aplicar para minimizar la exposición laboral a los MP.





3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los riesgos asociados al proceso de manipulación de los MP en las Unidades de Hospitalización a Domicilio (UHD), con el fin de garantizar la calidad, y trazabilidad del mismo.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Identificar las etapas del proceso de manipulación de los MP mediante la revisión de la literatura científica.
- II. Desarrollar diagramas de flujo (mediante notación gráfica normalizada *Business Process Model Notation*) que reflejen las etapas identificadas. Verificar los diagramas *in situ* sobre el modelo de trabajo de las Unidades de Hospitalización a Domicilio (UHD).
- III. Identificar los peligros químicos y riesgos asociados a cada una de las operaciones/actividades.
- IV. Cuantificar del riesgo asociado a cada peligro, mediante la valoración de la probabilidad de exposición a los MP en las UHD y caracterizar los puntos críticos de control existentes en el proceso.



4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. IDENTIFICACIÓN DE ETAPAS: GUÍAS DE MANIPULACIÓN SEGURA DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS, REVISIÓN SISTEMÁTICA (OBJETIVO ESPECÍFICO I).

4.1.1. Diseño

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática.

4.1.2. Fuente de obtención de los datos

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), The Cochrane Library, Scopus, Cumulative Index to Nursing y Allied Health Literature (CINHAL), Web of Science (ISI-Institute for Scientific Information) y Literatura Latinoamericana y de Ciencias del Caribe (LILACS).

4.1.3. Tratamiento de la información

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el *Medical Subject Headings* (MeSH), *thesaurus* desarrollado por la U.S. National Library of Medicine. Se consideraron adecuados como descriptores (MeSH) los términos "Antineoplastic Agents", "Sustancias peligrosas" y "Cytostatic Agents". Igualmente, se utilizaron estos términos, en formato texto, para interrogar el campo de registro del título y el resumen (*Title/Abstract*), conformando la siguiente sintaxis de búsqueda:

```
"Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents"[Title/Abstract] OR  
"Antineoplastic Drugs"[Title/Abstract] OR "Antineoplastics"[Title/Abstract] OR  
"Chemotherapeutic Anticancer Drug"[Title/Abstract] OR "Antitumor  
Drugs"[Title/Abstract] OR "Cancer Chemotherapy Agents"[Title/Abstract] OR  
"Cancer Chemotherapy Drugs"[Title/Abstract] OR "Chemotherapeutic Anticancer  
Agents"[Title/Abstract] OR "Anticancer Agents"[Title/Abstract] OR "Antitumor  
Agents"[Title/Abstract] OR "Sustancias peligrosas"[Mesh] OR "Sustancias  
peligrosas"[Title/Abstract] OR "Hazardous Materials"[Title/Abstract] OR
```

“Hazardous Chemicals”[Title/Abstract] OR “Environmental Toxic Substances”[Title/Abstract] OR “Toxic Environmental Substances”[Title/Abstract] OR “Biohazards”[Title/Abstract] OR “Cytostatic Agents”[MeSH Terms] OR “Cytostatic Agents”[Title/Abstract] OR “Cytostatics”[Title/Abstract] OR “Cytostatic Drugs”[Title/Abstract] OR “Medicamentos peligrosos”[Title/Abstract] OR “Chemotherapy” [Title/Abstract] OR “Chemotherapeutic Agents” [Title/Abstract] OR “Chemotherapeutic Drugs”[Title/Abstract] OR “Cytotoxic Drugs”[Title/Abstract] OR “Cytotoxics”[Title/Abstract] OR “Antineoplastic medications”[Title/Abstract] OR “Anticancer Drugs”[Title/Abstract] OR “Highly potent drugs”[Title/Abstract].

La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando los filtros: «*Humans*» y «*Guidelines*». La búsqueda se realizó desde septiembre de 2004 (fecha de la 1ª alerta de NIOSH, en la que se establece la definición de MP internacionalmente aceptada a día de hoy) hasta enero de 2017 (momento de la última actualización). Esta estrategia se adaptó a las características de cada una del resto de bases de datos consultadas.

Adicionalmente, se completó la búsqueda de forma secundaria y para reducir posibles sesgos de publicación, mediante el examen del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados en la búsqueda principal. Así mismo, se contactó con especialistas en el área de conocimiento para conocer la posible literatura gris.

4.1.4. Criterios de inclusión y exclusión

Posteriormente, los registros fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión a priori que se muestran en la Figura 7.

- Criterio de inclusión (I): registros que abordasen el proceso de manipulación de MP (I1) y estar publicados en inglés o castellano (I2). Al mismo tiempo, se debía tener acceso al texto completo del documento (I3). Se descartaron aquellos trabajos identificados como repetidos en más de una base (R) y los duplicados (I4).
- Criterios de exclusión (E): se excluyeron todos los documentos cuyo ámbito de aplicación no fuera el sanitario (E1), los publicados por instituciones de ámbito local (E2) y aquellos documentos que no fuesen guías (E3) (definida por MeSH como un conjunto de declaraciones, instrucciones o principios que presentan

directrices o políticas actuales o futuras. Las guías pueden ser desarrollados por agencias gubernamentales en cualquier nivel, instituciones, organizaciones tales como sociedades profesionales o consejos de administración, o mediante paneles de expertos).

4.1.5. Selección final de los artículos

La selección de los artículos pertinentes se realizó de forma independiente por dos autores: MBM y JSV. Para dar por válida la inclusión de los estudios se estableció que la valoración de la concordancia entre estos autores (índice Kappa) debía ser superior al 80% (106). Siempre que se cumpliera esta condición, las posibles discordancias se solucionaron mediante la consulta a la autora CWB y posterior consenso entre todos los autores.

4.1.6. Extracción de los datos

El control continuo de la validez de los datos se realizó mediante dobles tablas que permitieron detectar y corregir errores mediante nueva consulta de los originales.

Para determinar la actualidad de los artículos se calculó el semiperíodo de Burton-Kebler (la mediana de la edad) y el Índice de Price (porcentaje de artículo con edad inferior a los 5 años).

Los documentos escogidos se agruparon con el objetivo de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, recogiendo en una tabla los datos más relevantes de cada trabajo. En concreto se codificaron las siguientes variables (Tabla 2): primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, país, institución, organismo u organización que desarrolló la guía, tipo de institución (gubernamental, no gubernamental o profesional), tipo de sustancia peligrosa que se aborda (MP (basado en la definición del NIOSH 2004 Alert (13)), antineoplásicos (referido a medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer) y otras sustancias peligrosas), ámbito de aplicación (lugar en el cual el MP es manipulado) y etapas del proceso que se controlan:

- a. Etapas con riesgo de exposición (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte y distribución, administración, extravasación, cuidados del paciente

- (manipulación de excretas, fluidos corporales y lencería), gestión de residuos, actuación ante derrames y exposición accidental y procedimientos de limpieza.
- b. Etapas sin riesgo de exposición (b): selección de medicamentos y presentaciones comerciales (elección de los medicamentos en el momento de la compra, teniendo en cuenta aspectos específicos que puedan afectar a la seguridad y la salud de los profesionales, los pacientes y el medio ambiente, como por ejemplo, envases robustos para evitar roturas, presentaciones que minimicen la manipulación, etc.), formación del personal y/o educación del paciente, documentación, vigilancia sanitaria y monitorización ambiental y biológica de sustancias peligrosas, definida esta última como la medida de sustancias químicas y sus metabolitos en trabajadores expuestos (107).
- c. Etapas complementarias (c): prescripción, validación, seguimiento del paciente, fabricación por parte de la industria y esterilización.

4.2. DESARROLLO DE DIAGRAMAS DE FLUJO E IDENTIFICACIÓN DE PELIGROS Y RIESGOS (OBJETIVO ESPECÍFICO II Y III)

4.2.1. Diseño

Se realizó un consenso de expertos (grupo nominal y técnicas documentales) utilizando un método mixto mediante dos rondas presenciales (reunión de los participantes y aprobación de propuestas) y tres rondas enmascaradas (revisión del material de forma individual). El consenso estuvo conformado por un equipo multidisciplinar (4 farmacéuticos/as hospitalarios/as, una médico de UHD y un farmacéutico auditor de Salud Pública), quienes por su formación académica y experiencia profesional cumplían el criterio de elección establecido: ejercicio profesional, por más de 5 años, en puesto donde se manipulen MP o se realice evaluación de riesgos.

4.2.2. Procedimiento

El consenso se desarrolló en 7 fases y se detalla a continuación:

- Fase 1: Revisión bibliográfica de los antecedentes y protocolos relacionados con la vigilancia de peligros (retroalimentación controlada), a través de la

identificación, recogida y análisis de documentos relacionados con el hecho o contexto estudiado.

- Fase 2: Preparación de la documentación inicial y generación del primer flujograma y su cuadro de gestión.
- Fase 3 (Enmascarada): Revisión de este material y aporte de correcciones.
- Fase 4 (Presencial): Puesta en común de las aportaciones realizadas y corrección de los documentos.
- Fase 5 (Enmascarada): Nueva revisión de los documentos y nuevas aportaciones si se consideraba necesario.
- Fase 6 (Presencial): Aceptación de las últimas revisiones realizadas y generación del material corregido.
- Fase 7 (Enmascarada): Aprobación final del material por unanimidad: flujograma y cuadro de gestión.

4.2.3. Ámbito de aplicación

El análisis se aplicó al ámbito de la Hospitalización a Domicilio.

4.2.4. Etapas del proceso

Se diseñó mediante notación gráfica normalizada *Business Process Modeling Notation* el flujograma que simboliza la gestión operativa de la cadena logística del MP. Este modelo de gestión, implementado anteriormente por Bernabeu Soria *et al.* (108), permitió analizar y caracterizar cada uno de los pasos dentro del proceso, lo que facilitó el análisis de cada uno de ellos y la determinación de los posibles peligros. Además, esta técnica fue implantada y verificada con éxito por Cervera Peris *et al.*(109). Esta metodología permitió que los procesos pudieran ser fácilmente escalados (ampliados), si en algún momento hubiera sido necesario, permitiendo eficiencia y eficacia ante cualquier cambio o nuevo requerimiento.

Las etapas a controlar se obtuvieron a partir de la revisión sistemática llevada a cabo por Bernabeu *et al.* (110): conservación, transporte y administración.

4.2.4. Comprobación in situ

A partir de los documentos desarrollados se llevó a cabo la identificación de cada una de las etapas y de sus posibles puntos de control. Posteriormente se verificó en el lugar donde se realizan las operaciones, la correspondencia entre los documentos desarrollados (diagrama de flujo y cuadro de gestión) y las etapas que configuran el proceso de manipulación de MP.

4.2.5. Nomenclatura

El léxico aceptado y utilizado en la generación de los documentos fue:

- Proceso: conjunto de actividades interrelacionadas que se llevan a cabo de forma ordenada por parte de un grupo de actores para alcanzar un fin predefinido.
- Etapa: cada subproceso existente en el flujograma final.
- Operación: cada una de las actividades o pasos que conforman una etapa.
- Peligro: capacidad intrínseca potencial para causar daño a la salud del profesional sanitario (35), clasificándose según su naturaleza en:
 - Peligro físico: objetos o fragmentos de éstos que puedan causar lesiones al trabajador.
 - Peligro biológico: cualquier tipo de microorganismo procedente de un paciente que, bien por contacto directo o indirecto (a través de tejidos y/o fluidos del paciente), puedan producir una infección en el profesional sanitario.
 - Peligro químico: agente químico (MP) que por su capacidad intrínseca tóxica pueda causar daño al personal que lo manipule.
- Riesgo: posibilidad de que un trabajador sufra un determinado daño derivado de la exposición a un peligro (35), categorizándose en:
 - Riesgo físico: cortes con vidrio y otros materiales, pinchazos con objetos punzantes, etc.
 - Riesgo biológico: exposición a agentes infecciosos vía parenteral (pinchazos tras administración de un MP a un paciente infectado).

- Riesgo químico: exposición al MP por vía inhalatoria, a través de piel o mucosas, contacto con ojos, ingestión y parenteral.

4.3. CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN (OBJETIVO ESPECÍFICO IV)

4.3.1. Diseño del estudio

Se diseñó mediante la aplicación de Google Forms una encuesta electrónica, mediante preguntas cerradas, para su difusión a través de Internet.

El cuestionario específico fue consensuado por un grupo de expertos formado por: 4 farmacéuticos hospitalarios, 1 médico de la UHD y un farmacéutico auditor de salud laboral, tomando los trabajos previos de Bernabeu *et al.* (110,111) como base para la selección de las etapas y peligros a abordar.

El cuestionario final (Tabla 2) incluyó una introducción (profesión de la población investigada: médico, enfermero o farmacéutico), 21 preguntas específicas sobre el tema a estudio y la sección de cierre y envío online del documento una vez cumplimentado.

Las preguntas específicas se clasificaron en 9 apartados: a) conservación; b) gestión de residuos; c) transporte al lugar de administración; d) administración: etapas previas; e) administración mediante perfusión intravenosa (IV); f) administración subcutánea (SC), intramuscular (IM), intratecal (IT) y bolo IV; g) administración intravesical (IVe); h) administración oftálmica (OF); i) administración: etapas finales.

Todos los ítems se puntuaron mediante una escala tipo Likert con puntuaciones de 0 a 4 (0 igual a probabilidad nula: la exposición no ocurrirá en ningún caso y 4 igual a probabilidad muy alta: la exposición ocurrirá siempre). En cualquier caso, se indicó que se dejase sin contestar aquellos ítems de los que no se conociera la respuesta adecuada (por falta de conocimiento o experiencia en la operación o etapa concreta).

INTRODUCCIÓN

Por favor, elija su profesión en el desplegable:

- Médico / a
- Enfermero /a
- Farmacéutico / a

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

(valore de 0 a 4, siendo 0 *probabilidad nula* y 5 *probabilidad muy alta*)

CONSERVACIÓN

1. Durante la conservación, la probabilidad de exposición al MP debido a una pérdida de integridad del envase, que produzca un derrame o salpicadura, considera que es:

GESTIÓN DE RESIDUOS

2. Durante la gestión de residuos de aquellos MP que no hayan cumplido las condiciones de conservación, la probabilidad de exposición al MP debido a una pérdida de integridad del envase, que produzca un derrame o salpicadura, considera que es:

TRANSPORTE AL LUGAR DE LA ADMINISTRACIÓN

3. Durante el transporte al lugar de la administración, asumiendo que éste se realice dentro de un recipiente hermético, la probabilidad de exposición al MP debido a una pérdida de integridad del envase, que produzca un derrame o salpicadura, considera que es:

ADMINISTRACIÓN: ETAPAS COMUNES PREVIAS

4. Durante el control de la integridad del envase, previo a la administración (comprobar que el envase que contiene el MP es hermético y no presenta fugas), la probabilidad de exposición al MP en el caso de que éste no fuese adecuado, considera que es:
5. Durante la devolución al servicio de farmacia, para el caso de los MP que no presenten las condiciones adecuadas de integridad, la probabilidad de exposición al MP (asumiendo que se transporta en un recipiente o envase hermético) se considera que es:

ADMINISTRACIÓN DEL MP MEDIANTE PERFUSIÓN IV

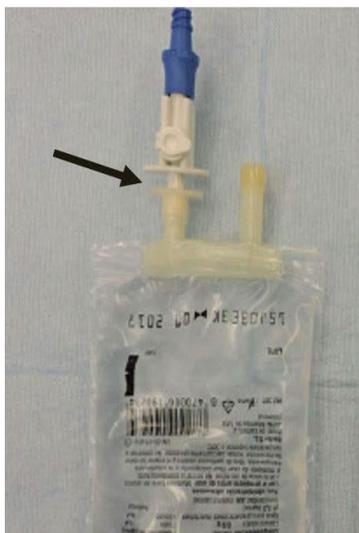
6. En el caso de utilizar sistemas de administración tipo árbol, durante la conexión del MP a la línea principal de administración, indique la probabilidad de exposición debido a un derrame (debido a que la alargadera del MP no está adecuadamente clampada o existe goteo de MP a través de la punta de la alargadera si ésta no ha sido purgada con diluyente desde servicio de farmacia).
7. Cuando utiliza sistemas de administración tipo árbol, cuál la probabilidad de exposición al MP, debido a una fuga a través de la conexión del MP a la alargadera (o vía secundaria) en el caso de que ésta se realice mediante punzón



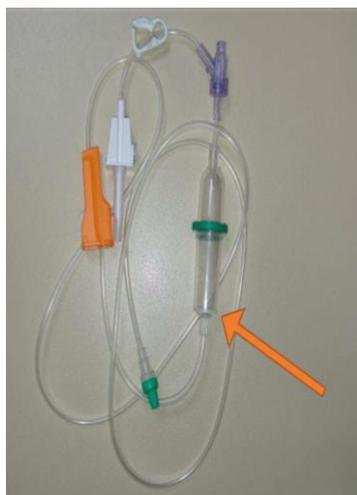
8. Cuando utiliza sistemas de administración tipo árbol, cuál la probabilidad de exposición al MP, debido a una fuga a través de la conexión del MP a la alargadera (o vía secundaria) en el caso de que ésta se realice mediante conexión "luer-lock":



9. Cuando utiliza sistemas de administración valvulares, cuál es la probabilidad de exposición al MP, debido a una fuga a través del punzón que conecta la válvula de seguridad del sistema valvular al MP:



10. Durante la administración del MP, cuando se utilizan cámaras de goteo convencionales (sin filtro "Air Stop"), existe riesgo de entrada de aire en la línea de administración. Como consecuencia, es necesario parar la perfusión y purgar el aire atrapado en ésta, con el consiguiente riesgo de goteo o derrame del MP a través de la punta de la línea principal de administración que se conecta al paciente. Indique, por tanto, la probabilidad de exposición al MP cuando se utilizan estos sistemas.



11. Cuando se administra un MP, si la cámara de goteo se queda vacía, es necesario purgarla manualmente para continuar con la perfusión. En esta circunstancia, la solución de lavado se contamina por reflujo del MP, ¿con qué frecuencia se queda la cámara de goteo vacía?

12. Situándose en el escenario anterior, indique la probabilidad de goteo de la solución de lavado contaminada al desconectar el equipo del paciente, cuando el MP se administra con bomba.
13. Situándose en el escenario anterior, indique la probabilidad de goteo de la solución de lavado contaminada al desconectar el equipo del paciente, cuando el MP se administra por gravedad.
14. Durante la desconexión del MP a la línea de infusión, cuando se utilizan sistemas valvulares, la probabilidad de exposición por contaminación con restos del MP de la válvula de seguridad del sistema valvular, considera que es:

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA, INTRAMUSCULAR, INTRATECAL O BOLO INTRAVENOSO

15. ¿Qué probabilidad existe de que exista goteo en la punta de la jeringa justo antes de la administración del MP?
16. Durante la propia administración, indique la probabilidad de exposición debido a derrame del MP, salpicadura y/o pinchazo.

ADMINISTRACIÓN INTRAVESICAL

17. Una vez finalizada la administración intravesical, el equipo de administración (jeringa que contenía el MP + sistema cerrado de conexión a la jeringa + sonda vesical) se ha de retirar del paciente en bloque. Indique la probabilidad de exposición debido a goteo del MP a través de la punta de la sonda.

ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA

18. Durante la administración oftálmica, la probabilidad de exposición debido a derrame del MP contenido en el envase de colirio, considera que es:
19. Durante la administración oftálmica, la probabilidad de exposición debido a derrame del MP contenido en la jeringa intravítrea, considera que es:

ADMINISTRACIÓN: ETAPAS COMUNES FINALES

20. Indique la probabilidad de contacto con restos del MP que hayan quedado contaminando los equipos de protección individual (EPI).
21. Indique la probabilidad de pincharse al eliminar en contenedores las jeringas con aguja:

Tabla 2. Encuesta

Como fase final del diseño del cuestionario, se realizó una prueba piloto *pre-test in situ* mediante la distribución de la encuesta en formato papel a un grupo de 12 profesionales expertos en medicamentos peligrosos, pertenecientes a los distintos centros de trabajo de los autores, con el fin de confirmar que la redacción de las preguntas era adecuada y permitía una buena comprensión de las mismas por parte de las personas entrevistadas, haciéndose las correcciones que se consideraron oportunas. Finalmente, se realizó un envío de la encuesta a modo de prueba para confirmar que los datos quedaban registrados correctamente en el archivo Excel ligado al formulario de Google.

Se calcularon coeficiente α de Cronbach y el coeficiente de correlación intraclassa (ICC) como medidas de consistencia interna y fiabilidad del cuestionario (validación del cuestionario).

4.3.2. Población y ámbito de aplicación de la encuesta

La población diana fueron los profesionales sanitarios (médicos/as, enfermeros/as y farmacéuticos/as) con reconocida experiencia en la gestión de los MP, bien por su labor asistencial (tanto a nivel hospitalario, ambulatorio o domiciliario) o bien por sus conocimientos técnicos en la materia. Se optó por encuestar a los principales perfiles de profesionales sanitarios implicados en el manejo de los MP, responsables por otra parte, de la elaboración de las principales guías internacionales de manipulación de los MP (110), con el fin de conseguir resultados que reflejen una visión multidisciplinar integrada (conocimientos tanto técnico-teóricos como técnico-prácticos) y por otro lado, poder evaluar diferencias en la percepción del riesgo entre éstos, con el fin último de, en trabajos posteriores, prestar especial atención a estos puntos de discrepancia y hacer una evaluación in situ del riesgo más precisa.

El tamaño de esta población se calculó en función del objetivo principal de este estudio, la estimación del coeficiente α de Cronbach y el CCI como medidas de consistencia interna y fiabilidad del cuestionario. Para calcular el número mínimo necesario de individuos a entrevistar se asumió como valores esperados de ambos coeficientes los obtenidos en experiencias previas (0,90 para ambos estadísticos), un nivel de confianza del 95% y una precisión o amplitud del intervalo del 5%, resultando necesario realizar un mínimo de 142 personas encuestadas (112). Estos cálculos se determinaron a partir de las fórmulas de Bonett (113,114).

4.3.3. Ejecución de la encuesta

Se realizó una difusión a nivel nacional, mediante lista de distribución electrónica de reclutamiento personalizado, que incluía un enlace de la encuesta electrónica, a los profesionales pertenecientes al grupo español para el desarrollo de la farmacia oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); al grupo de trabajo de gestión y calidad de la Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) y a los profesionales adscritos a servicios de prevención de riesgos laborales y medicina preventiva a través de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT).

La encuesta se realizó desde el 18 de noviembre de 2019 hasta el 18 de febrero de 2020, enviando cada mes un recordatorio a través de la misma lista de distribución.

4.3.4. Procesamiento de la información

Los datos fueron recolectados mediante tabla Excel de la misma aplicación de Google Forms, realizando periódicamente tablas de respaldo para salvaguardar la información. En los casos que se detectaron desviaciones e inconsistencias se pudieron subsanar mediante la consulta a la tabla original.

4.3.5. Percepción del riesgo de exposición a medicamentos peligrosos

Para conocer la percepción del riesgo de exposición se determinaron los siguientes rangos: riesgo bajo de 0 a 1; riesgo moderado de 1.1 a 2; riesgo alto de 2.1 a 3 y riesgo muy alto de 3.1 a 4.

4.3.6. Difusión de los resultados

Los encuestados pudieron editar sus respuestas después de realizar el envío por si detectaron algún error o quisieron modificar alguna de sus respuestas. Igualmente, tras el envío final pudieron ver los gráficos resumen del conjunto de los resultados y también de cada uno de los ítems.

4.3.7. Análisis estadístico

Para la variable cualitativa (profesión) se calculó la frecuencia absoluta y relativa (porcentaje). Para las cuantitativas (los 21 ítems del cuestionario) se obtuvo la media y su desviación estándar, la mediana, el máximo y mínimo y los cuartiles primero y tercero.

Para analizar las propiedades del cuestionario y las relaciones entre sus elementos se comprobó la consistencia interna mediante el estadístico del α de Cronbach.

Para cuantificar la fiabilidad de las mediciones asociadas a las variables cuantitativas continuas (ítems), se calculó el CCI y su intervalo de confianza al 95% (mediante el modelo *two-way Ryom-Effects Model* y el tipo *Multiple raters*).

Para la comprobación de la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov (con la corrección de Lilliefors). La comparación de las medianas entre grupos se empleó el test de Kruskal Wallis, estudiando la asociación entre grupos con la prueba de Wilcoxon con ajuste Benjamini & Hochberg.

El nivel de significación utilizado en todos los contrastes de hipótesis fue $\alpha \leq 0,05$.

Para el análisis de los datos se empleó el programa informático R versión 3.6.3 para Windows.

4.3.7. Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. Código: CEIC PI2017/93). No se requirió el consentimiento informado para participar en la encuesta de los participantes al tratarse de un cuestionario totalmente anónimo y voluntario, en el que no se trataron datos personales. El reclutamiento de los profesionales se realizó a través de listas de distribución de los grupos/sociedades participantes, que dieron su conformidad previa a la distribución del enlace a la encuesta dado el interés científico del trabajo.



5. RESULTADOS

5.1. GUÍAS DE MANIPULACIÓN SEGURA DE MP: REVISIÓN SISTEMÁTICA (OBJETIVO ESPECÍFICO I)

Con los criterios de búsqueda descritos se recuperaron 1100 referencias: 735 en MEDLINE, 183 en la Cochrane Library, 137 en Scopus, 3 en CINHALL, 42 en la Web of Science y 49 fueron aportadas por expertos. No se obtuvieron referencias de la búsqueda realizada en la base bibliográfica LILACS.

Tras depurar los duplicados, aplicar los criterios de inclusión y exclusión, consultar los listados bibliográficos y consultar con expertos (Figura 7), fue posible seleccionar 61 documentos (Tabla 3).



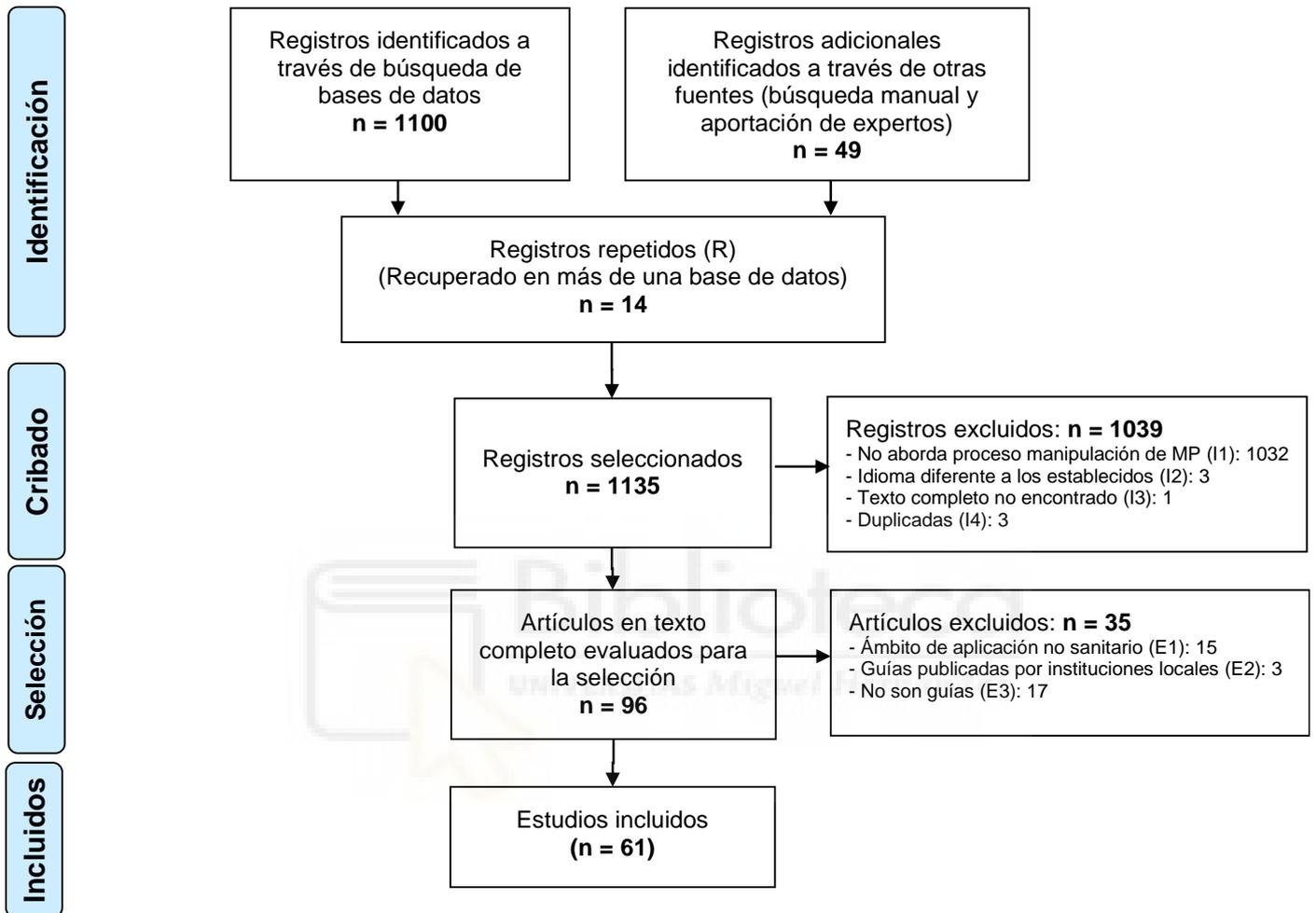


Figura 7. Identificación y selección de estudios

Artículo	País	Institución*	Tipo de institución	Idioma	Tipo de sustancia peligrosa	Ámbito	Etapas descritas
Neuss <i>et al</i> , 2017 (115)	EE. UU.	ASCO/ONS	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	<p>Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (complicación de la administración), cuidado del paciente.</p> <p>Etapas (b): formación, documentación.</p> <p>Etapas (c): prescripción.</p>



OSHA, 2016 (100)	EE. UU.	OSHA	Gubernamental	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, transporte, elaboración, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación, monitorización ambiental y biológica.
Connor <i>et al</i> , 2016 (17)	EE. UU.	NIOSH	Gubernamental	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, cuidado del paciente, actuación ante derrames y exposición accidental.

Poveda <i>et al</i> , 2016 (24)	España	SEFH	Profesional	Castellano	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, cuidado del paciente, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación, selección de medicamentos.
Delgado <i>et al</i> , 2016 (19)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): elaboración, administración
Lepe <i>et al</i> , 2016(116)	España	Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana	Gubernamental	Castellano	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): elaboración, transporte, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación.

Lepe <i>et al</i> , 2016 (117)	España	Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana	Gubernamental	Castellano	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación.
García Salom <i>et al</i> , 2016 (86)	España	Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana	Gubernamental	Castellano	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento y elaboración (instalaciones)

USP Convention, 2016 (27)	EE. UU.	USP	Gubernamental	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación, monitorización biológica.
Erce <i>et al</i> , 2016 (98)	Bélgica	Parlamento Europeo	Gubernamental	Inglés	Antineoplásicos y otros medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	General
Tomkins, 2015 (118)	EE. UU.	ONS, ASCO, HOPA	Profesional	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	General

Easty <i>et al</i> , 2015 (119)	Canadá	CCO	Gubernamental	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (complicación de la administración), gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, monitorización ambiental, selección de medicamentos.
------------------------------------	--------	-----	---------------	--------	-----------------	--	---

Spark <i>et al</i> , 2015 (120)	Reino Unido	Cardiff y Vale University Health Board, Gales	Gubernamental	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (complicación de la administración), gestión de residuos, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación; Etapas (c): prescripción, validación.
Guardino, 2015 (121)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): elaboración; Etapas (b): formación.
Poveda <i>et al</i> , 2015 (26)	España	Grupo español de consenso	Profesional	Castellano	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	General

Goldspiel <i>et al</i> , 2015 (122)	EE. UU.	ASHP	Profesional	Inglés	Antineoplásicos y agentes biológicos	Agencias reguladoras, fabricantes, centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (complicación de la administración), actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, documentación, selección de medicamentos; Etapas (c): prescripción, validación, seguimiento del paciente, fabricación en industria.
USP Convention, 2014 (123)	EE. UU.	USP	Gubernamental	Inglés	Preparaciones no estériles, incluyendo medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, gestión de residuos; Etapas (b): documentación, formación; Etapas (c): validación.

<p>Health y Safety Executive, 2014 (124)</p>	<p>Reino Unido</p>	<p>HSE</p>	<p>Gubernamental</p>	<p>Inglés</p>	<p>Antineoplásicos</p>	<p>Centros sanitarios, ámbito domiciliario y clínicas veterinarias</p>	<p>Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación, monitorización ambiental y biológica.</p>
<p>British Columbia Cancer Agency, 2014 (125)</p>	<p>Canadá</p>	<p>BCCA</p>	<p>Gubernamental</p>	<p>Inglés</p>	<p>Antineoplásicos</p>	<p>Centros sanitarios</p>	<p>Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación.</p>

Arce <i>et al</i> , 2014 (25)	España	AMMTAS	Profesional	Castellano	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (como complicación de la administración), gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación; Etapas (c): validación.
Casaus <i>et al</i> , 2014 (88)	España	MSSI	Gubernamental	Castellano	Medicamentos elaborados en los Servicios de Farmacia (incluyendo medicamentos peligrosos)	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, gestión de residuos, procedimientos de limpieza; Etapas (b): formación, documentación.

INSHT, 2014 (126)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Agentes biológicos	Cualquier lugar de trabajo en el que se manipulen agentes biológicos, incluidos los centros sanitarios	General
ASHP, 2014 (127)	EE. UU.	ASHP	Profesional	Inglés	Preparaciones estériles, incluyendo medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación.
Alexander <i>et al</i> , 2014 (128)	Australia	WCMICS	Gubernamental	Inglés	Anticuerpos monoclonales	Centros sanitarios	Etapas (a): elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación.

Siderov, Jim, 2013 (129)	Australia	COSA/CPG	Profesional	Inglés	Anticuerpos monoclonales	Centros sanitarios	Etapas (a): elaboración, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza.
PAHO, 2013 (101)	EE. UU.	PAHO-WHO	No gubernamental	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación.
INSHT, 2013 (130)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Agentes químicos	Cualquier lugar de trabajo en el que se manipulen agentes químicos, incluyendo centros sanitarios	General

ESOP, 2013 (31)	Alemania	ESOP	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Fabricantes, centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (como complicación de la administración), gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación, monitorización biológica; Etapas (c): fabricación en industria, prescripción, validación, seguimiento del paciente.
-----------------	----------	------	-------------	--------	-----------------	---	--

The Quality Unit, NHS Scotly, 2012 (131)	Reino Unido	The Scottish Government	Gubernamental	Inglés	SACT**	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, documentación; Etapas (c): prescripción, validación, seguimiento del paciente.
INSHT, 2012 (132)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Sustancias peligrosas	Cualquier ámbito laboral que requiera equipos de protección individual	General
Cohen, 2012 (133)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Agentes químicos	Cualquier ámbito laboral en el que se manipulen agentes químicos	General

Braun <i>et al</i> , 2012 (99)	EE. UU.	The Joint Commission	No gubernamental	Inglés	Sustancias peligrosas	Centros sanitarios	General
Pérez <i>et al</i> , 2012 (134)	Suiza	ESMO/EONS	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): Extravasación (complicación de la administración); Etapas (b):documentación; Etapas (c): seguimiento del paciente.
ASWCS, 2012 (135)	Reino Unido	ASWCS	Gubernamental	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): Extravasación (complicación de la administración); Etapas (b):formación, documentación.

Goodin <i>et al</i> , 2011 (136)	International	Panel International de farmacéuticos	Profesional	Inglés	Antineoplásicos orales	Fabricantes, distribuidores, centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación; Etapas (c): fabricación en industria, prescripción.
Huber, 2010 (137)	EE. UU.	The Pennsylvania Patient Safety Authority	Gubernamental	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): recepción y almacenamiento, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente.

Cercós <i>et al</i> , 2010 (138)	España	GEDEFO	Profesional	Castellano	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): documentación.
Chaffee <i>et al</i> , 2010 (139)	EE. UU.	ASHP/UHC Pharmacy Council	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación.

ASWCS Network Nurse Group, 2010 (140)	Reino Unido	ASWCS	Gubernamental	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (complicación de la administración), gestión de residuos, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, documentación; Etapas (c): prescripción, validación.
---------------------------------------	-------------	-------	---------------	--------	-----------------	--------------------	---

Carrington <i>et al</i> , 2010 (141)	Australia	COSA	Profesional	Inglés	Antineoplásicos y terapia dirigida	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): elaboración, transporte, administración, extravasación (complicación de la administración), cuidado del paciente; Etapas (b): formación, documentación; Etapas (c):prescripción, validación, seguimiento del paciente.
Russi <i>et al</i> , 2009 (142)	EE. UU.	ACOEM	Profesional	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	General
Jacobson <i>et al</i> , 2009 (143)	EE. UU.	ASCO/ONS	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Ámbito domiciliario	Etapas (a): elaboración, administración, extravasación (complicación de la administración); Etapas (b): formación, documentación; Etapas (c): prescripción, validación, seguimiento del paciente.

CAPhO, 2009 (144)	Canadá	CAPhO	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación, documentación; Etapas (c): validación, seguimiento del paciente.
INSHT, 2009 (145)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Agentes carcinógenos o mutágenos	Cualquier ámbito laboral en el que se manipulen agentes carcinógenos o mutágenos	General
Shulman <i>et al</i> , 2008 (146,147)	EE. UU.	ASCO	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): elaboración, administración; Etapas (b): documentación; Etapas (c): prescripción.

Gallant <i>et al</i> , 2008 (28)	Canadá	ASSTSAS	Profesional	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación (complicación de la administración), gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, monitorización ambiental y biológica.
Connor <i>et al</i> , 2008 (148)	EE. UU.	NIOSH	Gubernamental	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	General
ESOP, 2008 (149)	Alemania	ESOP	Profesional	Inglés	Fármacos alta potencia	Centros sanitarios y fabricantes	Etapas (a): transporte.
Wengström <i>et al</i> , 2008 (150)	Suiza	EONS	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): extravasación (complicación de la administración); Etapas (b): documentación

USP, 2008 (151)	EE. UU.	USP	Gubernamental	Inglés	Preparaciones estériles	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, procedimientos de limpieza; Etapas (b): formación, documentación, monitorización ambiental; Etapas (c): validación, seguimiento del paciente, esterilización.
Ohio Nurses Association, 2008 (152)	EE. UU.	ONA	Profesional	Inglés	Antineoplásicos y agentes biológicos	Centros sanitarios y ámbito domiciliario	Etapas (a): administración; Etapas (b): documentación.
SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services, 2007 (153)	Australia	SHPA	Profesional	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): transporte, gestión de residuos; Etapas (b): formación, documentación.

SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services, 2007 (154)	Australia	SHPA	Profesional	Inglés	Antineoplásicos (oral)	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos; Etapas (b): formación, documentación; Etapas (c): validación.
Vulto <i>et al</i> , 2007 (155)	Europa	EAHP	Profesional	Inglés	Terapia génica	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación.
Otero, 2007 (102)	España	MSC- EE. UU.L	Gubernamental	Castellano	Medicamentos de alto riesgo (incluye medicamentos peligrosos)	Centros sanitarios	General

<p>Connor <i>et al</i>, 2007 (34)</p>	<p>International</p>	<p>ISOPP</p>	<p>Profesional</p>	<p>Inglés</p>	<p>Medicamentos peligrosos</p>	<p>Fabricantes, centros sanitarios y ámbito domiciliario</p>	<p>Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación, monitorización ambiental, selección de medicamentos; Etapas (c): validación, fabricación en industria.</p>
---	----------------------	--------------	--------------------	---------------	------------------------------------	--	---

Guardino <i>et al</i> , 2006 (30)	España	INSHT	Gubernamental	Castellano	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria.
ASHP, 2006 (29)	EE. UU.	ASHP	Profesional	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria.

Lynn <i>et al</i> , 2005 (156)	Reino Unido	NHS Grampian	Gubernamental	Inglés	Antineoplásicos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, extravasación, gestión de residuos, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación; Etapas (c): prescripción, validación.
SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services, 2005 (157)	Australia	SHPA	Profesional	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria, documentación.

Burrougs <i>et al</i> , 2004 (13)	EE. UU.	NIOSH	Gubernamental	Inglés	Medicamentos peligrosos	Centros sanitarios	Etapas (a): recepción y almacenamiento, elaboración, transporte, administración, gestión de residuos, procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y exposición accidental, cuidado del paciente; Etapas (b): formación, vigilancia sanitaria.
--------------------------------------	---------	-------	---------------	--------	----------------------------	--------------------	---

* Instituciones: ACOEM American College of Occupational y Environmental Medicine; AMMTAS Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario; ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASCO/ONS American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society; ASHP American Society of Health-System Pharmacists; ASSTSAS Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales; ASWCS Avon, Somerset y Wiltshire Cancer Services, Reino Unido; BCCA British Columbia Cancer Agency; CAPHO Canadian Association of Pharmacy in Oncology; CCO: Cancer Care Ontario; COSA Clinical Oncology Society of Australia; COSA/CPG Clinical Oncology Society of Australia/Cancer Pharmacists Group; EAHP European Association of Hospital Pharmacists; ESMO European Society for Medical Oncology; EONS: European Oncology Nursing Society; ESOP European Society of Oncology Pharmacy; GEDEFO Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica; HOPA Hematology/Oncology Pharmacy Association; HSE Health y Safety Executive, Reino Unido; INSHT Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; ISOPP International Society of Oncology Pharmacy Practitioners; MSSI Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; MSC-EE. UU.L Ministerio de Sanidad y Consumo-Universidad de Salamanca; NHS National Health System; NIOSH National Institute for Occupational Safety y Health; ONA Ohio Nurses Association; ONS Oncology Nursing Society; OSHA Occupational y Safety y Health Administración; PAHO Pan American Health Organization; SEFH Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; SHPA Society of Hospital Pharmacists of Australia; UHC University Healthsystem Consortium; USP The U.S. Pharmacopeial Convention; WCMICS Western y Central Melbourne Integrated Cancer Service.

**SACT: *Systemic anti-cancer therapy*. (a) Etapas con riesgo de exposición; (b) Etapas sin riesgo de exposición; (c) Etapas complementarias

Tabla 3. Descripción de las guías seleccionadas para la revisión

El cálculo del coeficiente Kappa dio una medida del acuerdo en la selección de los artículos, entre los evaluadores, del 98.0% ($p < 0.001$).

Los 61 artículos elegidos presentaron una obsolescencia, según el Índice de Burton-Kebler, igual a 5 años, con un índice de Price del 45.9%.

Los documentos se desarrollaron en 13 países diferentes: EE. UU. con 20 (32,8 %) y España con 17 (27,9 %) fueron los mayores productores de guías, seguidos por Reino Unido (6 guías, 9,8 %), Australia (6 documentos, 9,8 %), Canadá (4; 6,6 %), Suiza (2; 3,3 %), Alemania (2; 3,3 %) y Bélgica (1; 1,6 %). Asimismo, otros países como Suecia, Austria, Malasia, Francia e Italia participaron conjuntamente en la elaboración de varios documentos tanto a nivel europeo (1;1,6%) como internacional (2; 3,3%).

La Figura 8 representa el desarrollo cronológico de las diferentes guías por los distintos países a través de una línea de tiempo.

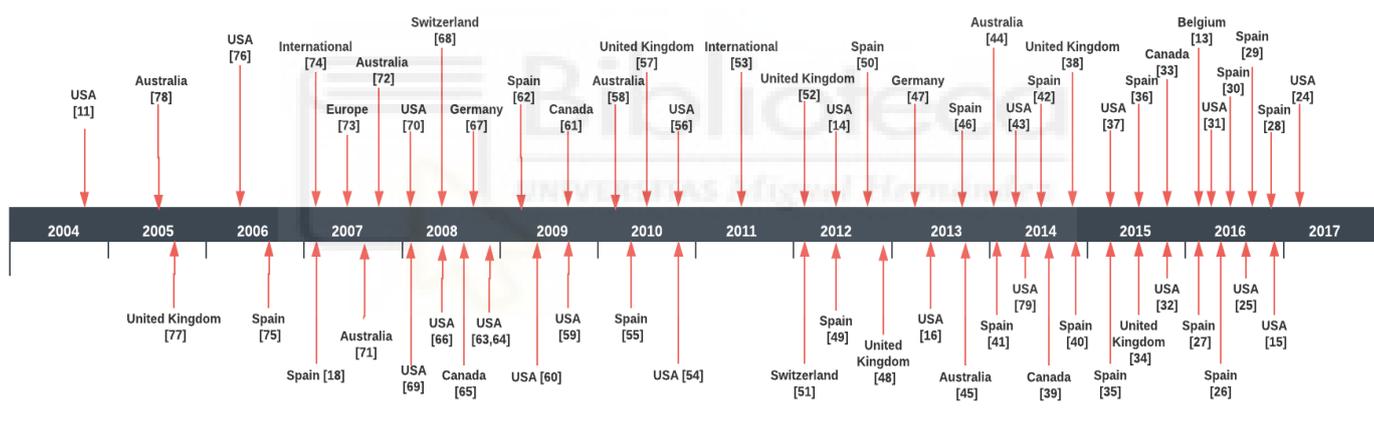


Figura 8. Línea del tiempo de las principales guías desarrolladas.

En cuanto al idioma, de las 61 referencias recuperadas, 44 (72.1%) fueron escritas en inglés y 17 (27.9%) en español.

En relación a la filiación institucional, se identificaron 35 organizaciones diferentes: 15 agencias o instituciones gubernamentales responsables de 32 (53.3%) documentos, 19 sociedades profesionales que desarrollaron 27 (44.3%), y una agencia no gubernamental que editó 1 (1.6%) guía; ver tabla 2.

5.1.1. Ámbito de aplicación

La mayor parte de los documentos, 38 (62.3%), aplicaron sus recomendaciones a la manipulación de sustancias peligrosas en centros sanitarios y 12 (19.5%) tuvieron en cuenta el ámbito domiciliario. En 5 (8.2%) documentos (126,130,132,133,145) el ámbito de aplicación fue más amplio, abarcando cualquier ámbito laboral en el que se manipulaban sustancias peligrosas, y 6 (9.8%) guías incluyeron, además del ámbito sanitario, recomendaciones dirigidas a otros sectores, tales como la industria farmacéutica, agencias reguladoras y clínicas veterinarias (31,34,122,124,136,149).

5.1.2. Tipo de sustancia

Los documentos que aplicaron recomendaciones a los MP fueron 24 (39.3%) (13,17,19,24,26–29,34,86,99,100,116–118,123,127,137,139,142,148,149,151,157), los trabajos que se centraron en antineoplásicos (en referencia a fármacos empleados en el tratamiento del cáncer exclusivamente) fueron 27 (44.3%) (25,30,31,98,101,115,119–122,124,125,131,134–136,138,140,141,143,144,146,147,150,152–154,156) y las guías que abordaron otro tipo de sustancias, tales como anticuerpos monoclonales, medicamentos biotecnológicos y otros agentes químicos y biológicos, fueron 10 (16.4%) (88,102,126,128–130,132,133,145,155).

5.1.3. Etapas del proceso de gestión de los medicamentos peligrosos

En 14 (23.3%) guías se contemplaron todas las etapas del proceso de manipulación en las que existe riesgo de exposición (etapas a) (la extravasación se consideró como parte de la etapa de administración, al tratarse de una complicación de ésta) (13,24,25,28,31,34,100,101,119,124,131,136,139,155). De éstas, 13 (21.3%) contemplaron además alguna etapa del proceso de manipulación sin riesgo de exposición (etapas b): selección de medicamentos y presentaciones comerciales (24,34,119), formación del personal y/o educación al paciente (13,24,25,28,31,34,100,101,119,124,131,136,139,155), documentación (24,25,31,34,100,101,124,131,139,155), vigilancia sanitaria (13,24,25,28,31,34,100,101,119,124,139,155) y monitorización ambiental y biológica (28,31,34,100,119,124), y en 6 (9.8%) documentos se abordaron además etapas

complementarias (etapas c): prescripción (31,131,136), validación (25,31,34,131,144), seguimiento del paciente (31,131,144) y fabricación (31,34,136).

Tan solo se identificó una guía que abordase todas las etapas del proceso de manipulación de sustancias peligrosas (etapas con y sin riesgo de exposición (a y b)) (34).

No se encontró descrito ningún sistema estandarizado que asegure la gestión de la calidad, los procesos de trazabilidad y la minimización de los riesgos asociados a estos medicamentos. No se observó, en las guías revisadas, la mención a un sistema informatizado que sirviera para garantizar la correcta gestión del proceso completo de los MP.

En 12 (20%) de los documentos no se recogen etapas específicas del proceso de manipulación, sino que su contenido fue de tipo general, describiéndose acciones de tipo transversal que pueden afectar a todas las etapas del proceso, medidas generales de prevención, así como estrategias, directrices o políticas a seguir (26,98,99,102,118,126,130,132,133,142,145,148).

Las etapas más descritas fueron: la elaboración, en 41 (67.2%) guías, la formación del personal y/o del paciente, en 38 (62.3%) la administración, en 37 (60.7%) guías. Las etapas que se abordaron con menor frecuencia fueron los procedimientos de limpieza y descontaminación, en 26 guías (42.63%), los cuidados del paciente, en 24 (39.3%) trabajos y la vigilancia sanitaria, en 18 (29.5%) documentos (Tabla 3).



Etapa	nº	%	Referencias	Tipo de etapa
Recepción y almacenamiento	33	54.1	(13,17,24,25,27–31,34,86,88,100,101,115,119,120,122–125,127,131,136,137,139,140,144,151,154–157)	a
Elaboración	41	67.2	(13,17,19,24,25,27–31,34,86,88,100,101,115,116,119–125,127–129,131,136,139–141,143,144,146,147,151,154–157)	a
Transporte	36	59.0	(13,24,25,27–31,34,88,100,101,115–117,119,120,122,124,125,127,128,131,136,137,139–141,144,149,151,153–157)	a
Administración	37	60.7	(13,17,19,24,25,27,28,30,31,34,100,101,115,117,119,120,122,124,125,128,129,131,134–137,139–141,143,144,146,147,150,152,154–156)	a
Extravasación	16	26.2	(25,28,28,31,115,119,120,122,131,134,135,140,141,143,150,156)	a
Cuidados del paciente	24	39.3	(13,17,24,25,28–31,34,100,101,115,119,120,122,124,125,131,136,137,139–141,155,156)	a
Gestión de residuos	34	55.7	(13,17,24,25,27–31,34,88,100,101,107,116,117,119,120,123,125,127–129,131,136,137,139,140,144,153–157)	a
Derrames y exposición accidental	31	50.8	(13,17,24,25,27–31,34,100,101,116,117,119,120,122,124,125,127,128,131,136–140,144,155–157)	a
Procedimientos de limpieza	26	42.6	(13,17,24,27–29,31,34,88,100,101,116,117,119,124,125,127,129,131,136,137,139,144,151,155,157)	a

Etapas	nº	%	Referencias	Tipo de etapa
Selección de MP y presentaciones comerciales	4	6.6	(24,34,119,122)	b
Formación del personal y/o educación del paciente	38	62.3	(13,24,25,27–31,34,88,100,101,115–117,119–125,127,128,131,135,136,139–141,143,144,151,153–157)	b
Documentación	30	49.2	(24,25,27,31,34,88,100,101,115,122–125,127,131,134,135,138,139,141,143,144,146,147,150–155,157)	b
Vigilancia sanitaria	18	29.5	(13,24,25,27–31,34,100,101,119,124,125,127,139,155,157)	b
Monitorización biológica y/o ambiental	8	13.1	(27,28,31,34,100,119,124,151)	b
Prescripción	11	18.0	(31,115,120,122,131,136,140,141,143,146,147,156)	c
Validación	14	23.0	(25,31,34,120,122,123,131,140,141,143,144,151,154,156)	c
Seguimiento del paciente	8	13.1	(31,122,131,134,141,143,144,151)	c
Fabricación por industria	4	6.6	(31,34,122,136)	c
Esterilización	1	1.6	(151)	c

(a) Etapas con riesgo de exposición; (b) Etapas sin riesgo de exposición; (c) Etapas complementarias

Tabla 4. Frecuencia de aparición de cada etapa en los documentos seleccionados y clasificación según el grado de exposición



5.2. DESARROLLO DE LA GESTIÓN DEL PROCESO DE LA MANIPULACION DE LOS MP EN LAS UHD (OBEJTIVOS ESPECÍFICOS II Y III)

El promedio de años de experiencia de los/las expertos/as fue de $22 \pm 3,17$, mediana igual a 25,50, con máximo de 28 y mínimo de 8 años; 4 tenían experiencia en manejo de medicamentos peligrosos y 2 en evaluación de riesgos.

5.2.1. Diagrama de flujo y cuadro de gestión

A partir del consenso de expertos recogido se llegó a la obtención del flujograma del Proceso Global (Figura 9). En esta figura se describieron todas y cada una de las etapas que integraban el procedimiento de gestión de la trazabilidad del MP a través de la UHD, lo que permitiría su seguimiento y reproducibilidad.

Cada una de las etapas fue recogida en un cuadro de gestión, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, codificándose para cada etapa del proceso las siguientes variables (Tabla 5): etapa, operación y número de operación (para facilitar su identificación en los diferentes documentos), lugar en el que se realiza la operación (dónde), persona que desempeña la actividad (quién), presencia de peligro (sí/no) y tipo de peligro identificado (químico, físico, biológico). Se establecieron 31 operaciones correspondientes a las tres etapas del proceso de manipulación llevadas a cabo en las UHD (3 (0,1%) operaciones en la conservación; 1 (0,03%) actividad durante transporte y 27 (87,1%) correspondientes a la etapa de administración).

5.2.2. Determinación de los posibles peligros

Del estudio del cuadro de gestión, se identificó algún tipo de peligro en 15 operaciones (48,4%). La distribución de estos peligros según su naturaleza fue: 6 operaciones con peligro físico (19,4%), 2 operaciones en las que se identificó peligro biológico (0,06%) y 15 operaciones con peligro químico (48,4%); ver Tabla 5. A partir del cuadro de gestión general, se seleccionaron aquellas operaciones en las que se identificó algún peligro químico, elaborándose una tabla en la que se describieron los riesgos derivados de éstos y las posibles vías de exposición al MP (Tabla 6).

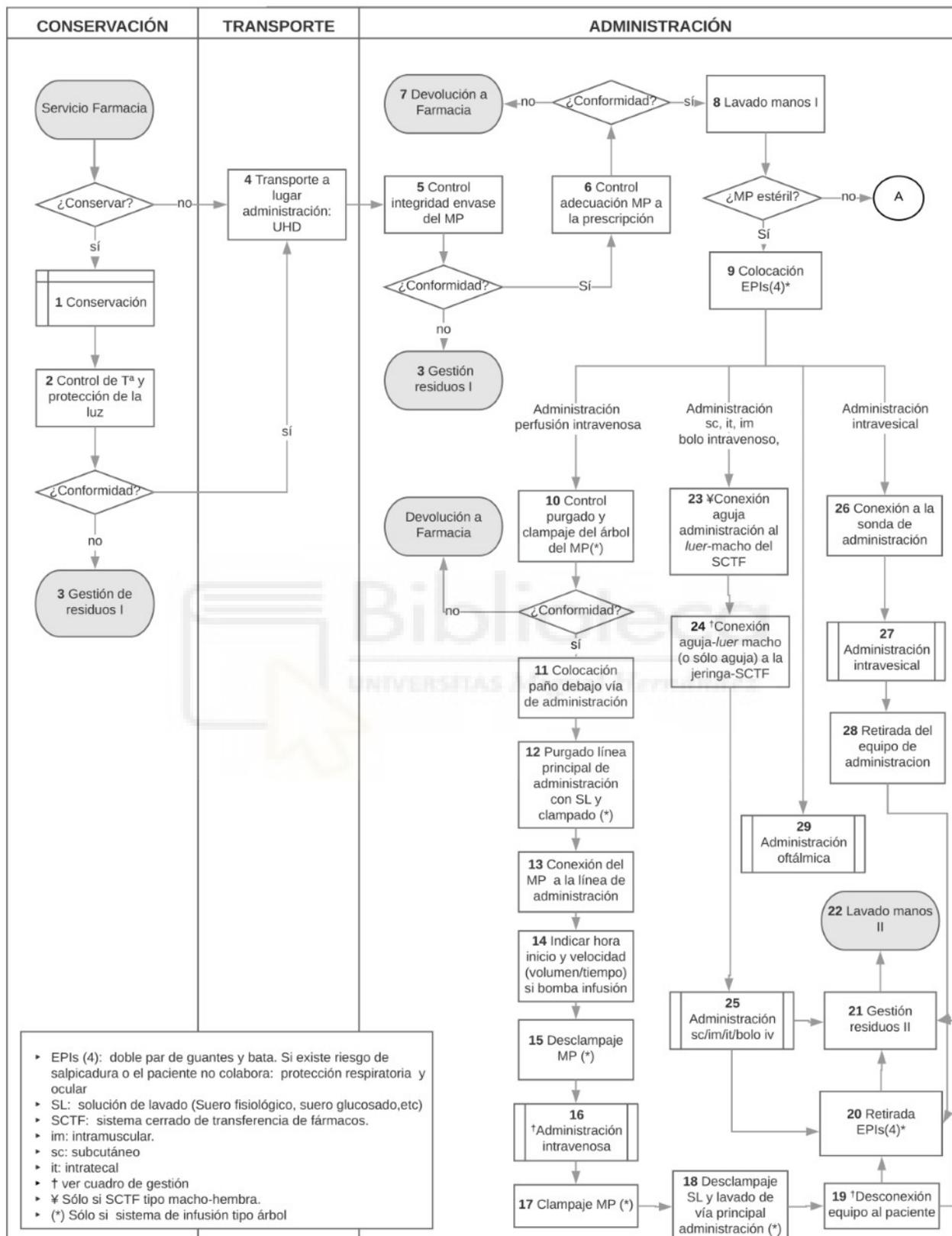


Figura 9. Proceso Global: fluiograma de gestión de los MP en las UHD (parte1/2)

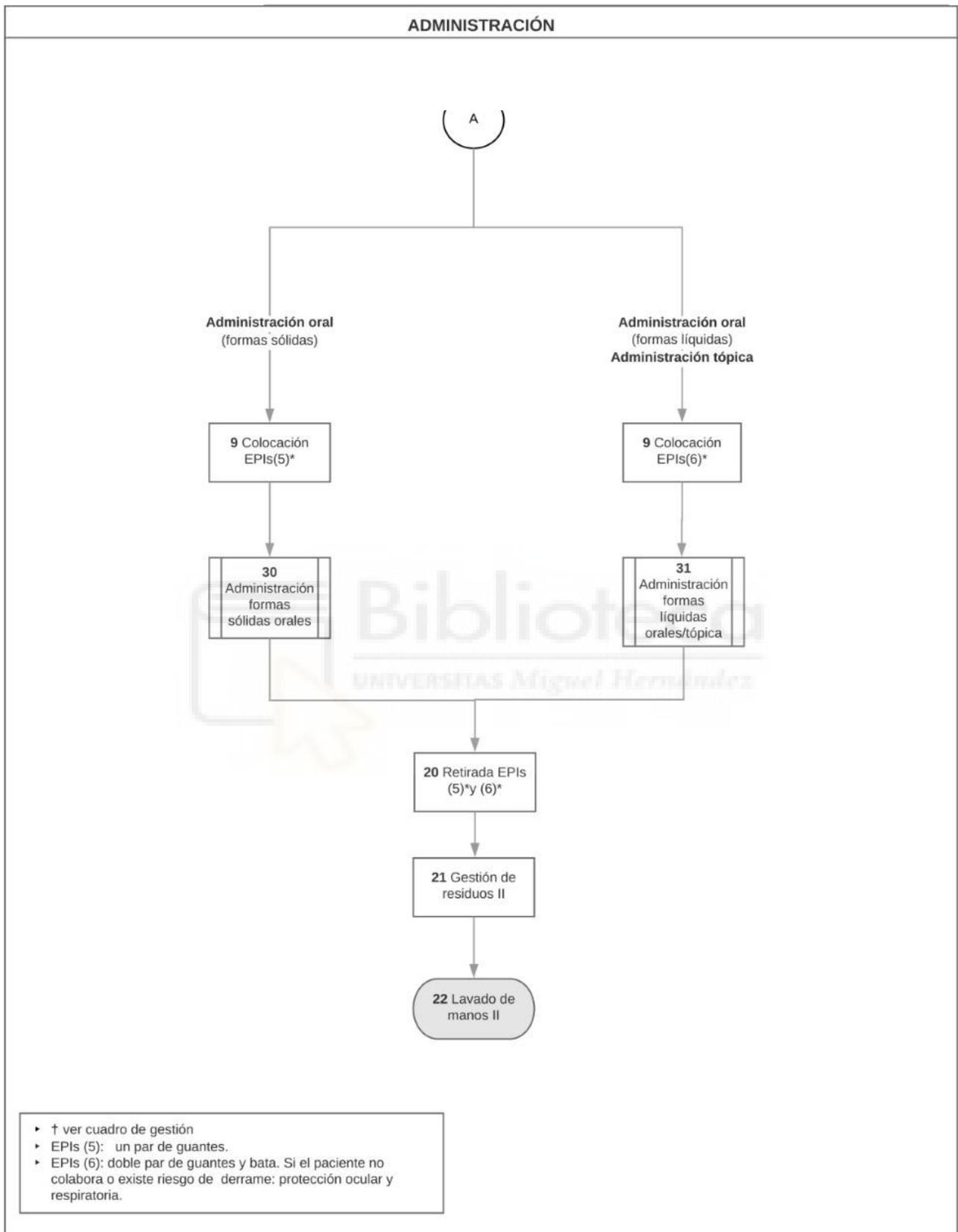


Figura 9. Proceso Global: flujograma de gestión de los MP en las UHD (parte2/2)

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
Conservación en UHD	1	Conservación (si procede)	Nevera/fuera de nevera, separado del resto de medicamentos	Enfermería	SI	NO	SI (pérdida integridad envase)	NO
	2	Control de temperatura, humedad y condiciones de protección de la luz			NO	-	-	-
	3	Gestión residuos I	SI		SI (cortes si envases de vidrio)	SI (exposición si pérdida de integridad de envase, derrame o salpicadura)	NO	
Transporte	4	Transporte al lugar de administración	Extra hospitalario	Personal UHD	SI	SI (rotura de recipiente hermético que contiene MP)	SI (exposición si derrames o pérdida integridad del envase)	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
Administración (etapas comunes previas)	5	Control de la integridad del MP	Casa del paciente	Enfermería	SI	SI (cortes si envase vidrio)	SÍ (exposición si derrames o pérdida de integridad del envase)	NO
	6	Control adecuación del MP a administrar con la prescripción médica			NO	NO	NO	NO
	7	Devolución a Farmacia			SI	SÍ (rotura de recipiente hermético que contiene MP)	SÍ (exposición si derrames o pérdida integridad del envase)	NO
	8	Lavado manos I			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	9	Colocación de EPI (4), (5) o (6) en función del MP a administrar (ver flujograma: figura 1)			NO	NO	NO	NO
Administración perfusión intravenosa (IV)	10	Control purgado y clampaje de la alargadera (o línea secundaria) del MP (sólo si equipo de infusión tipo árbol)			NO	NO	NO	NO
	11	Colocación paño debajo vía de administración			NO	NO	NO	NO
	12	Purgado de la línea principal de administración con SL y clampado			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	13	Conexión del MP a la línea de administración			SI	NO	SÍ (derrame y exposición del profesional si no clampado o purgado adecuadamente)	NO
	14	Indicar velocidad infusión en bomba (si administración con bomba) (volumen/tiempo)			NO	NO	NO	NO
	15	Desclampaje MP (sólo si equipo de infusión tipo árbol)			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	#16	16.1. Administración IV (sistemas de administración tipo árbol. Equipo secundario (alargadera) conectado a la bolsa de diluyente del MP mediante punzón)			SI	NO	SI (fuga a través del punzón de conexión de la línea secundaria al MP).	NO
		16.2. Administración IV (sistemas de administración tipo árbol. Equipo secundario (alargadera) conectado a la bolsa de diluyente del MP mediante válvula de seguridad <i>luer-lock</i>)			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
		16.3. Administración IV (sistemas de administración valvulares. Conexión al diluyente del MP mediante punzón)			SI	NO	SI (fuga a través del punzón de conexión al MP)	NO
		16.4. Administración IV (línea principal de administración con filtro especial en la cámara de goteo (<i>Air Stop</i>): no permite la entrada de aire en el tubo de infusión si se vacía la cámara)			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
		16.5. Administración IV (línea principal de administración con cámara de goteo convencional, sin filtro <i>Air Stop</i>)			SI	NO	SÍ (entrada de aire en la línea principal de administración si se vacía la cámara de goteo, que hace necesario el purgado de la línea a través de la punta de conexión al catéter del paciente, con posible goteo/derrame del MP)	NO
	17	Clampaje del MP (sólo si equipo de infusión tipo árbol)			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	18	Desclampaje de la SL y lavado de línea principal de administración (sólo si equipo de infusión tipo árbol)			NO	NO	NO	NO



Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	#19	19.1. Desconexión del equipo de administración del paciente (si sistema de administración tipo árbol y administración por bomba)			SI	NO	SÍ (formación de gota de SL contaminada con MP en la punta de conexión al catéter. La contaminación de la SL se puede producir si la cámara de goteo se vacía y se presiona ésta para reiniciar el flujo (maniobra de rellenado), lo que produce reflujos de restos de MP presentes en la zona distal del equipo secundario (alargadera)	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
		19.2. Desconexión del equipo de administración del paciente (si sistema de administración tipo árbol y administración por gravedad)			SI	NO	Sí (goteo a través de la punta de conexión al catéter de SL contaminada con MP. La contaminación de la SL se puede producir si la cámara de goteo se vacía y se presiona ésta para reiniciar el flujo (maniobra de rellenado), lo que produce reflujos de restos de MP presentes en la zona distal del equipo secundario (alargadera)	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
		19.3. Desconexión del MP del equipo de infusión (si sistema de administración valvular)			SI	NO	SI (contaminación de la válvula de seguridad que conecta el MP con el sistema de infusión (si conexiones no secas). La contaminación de la SL se puede producir si la cámara de goteo se vacía y se presiona ésta para reiniciar el flujo, lo que produce aspiración de restos de MP presentes en la zona distal del equipo secundario (alargadera)	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	*	Ir al final de tabla: etapas comunes finales (20, 21 y 22)			-	-	-	-
	*	Ir al inicio de tabla: etapas comunes iniciales (5, 6 , 7 y 9)			-	-	-	-
Administración subcutánea (SC), intramuscular (IM), intratecal	23	Conexión de la aguja de administración al conector <i>luer-macho</i> del SCTM (sólo si se utilizan SCTM tipo macho-hembra)			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
(IT) o bolo IV)	#24	24.1. Conexión del sistema “ <i>aguja- luer macho</i> ” al sistema “ <i>luer hembra – jeringa</i> ” (si se utilizan SCTM tipo <i>luer macho- hembra</i>)			NO	NO	NO	NO
	#24 25	24.2. Conexión de la aguja de administración al sistema “conector <i>luer-jeringa</i> ” con MP (si se utilizan conectores cerrados <i>luer-lock</i>)			SI	NO	SI (si conexión inadecuada o presión del émbolo antes de conectar la aguja, generándose una sobrepresión y consecuente derrame al conectar la aguja)	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
		Administración subcutánea, intramuscular, intratecal, bolo intravenoso			SI	SI (pinchazo)	SI (exposición si derrame)	SI (pinchazo post-administración)
	*	Ir al final de tabla: etapas comunes finales (20, 21 y 22)			-	-	-	-
	*	Ir al inicio de tabla: etapas comunes iniciales (5, 6, 7, 8 y 9)			-	-	-	-
Administración intravesical	26	Conexión a la sonda de administración mediante dispositivo cerrado (el dispositivo "cerrado" viene ya colocado a la jeringa desde farmacia)			NO	NO	NO	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	27	Administración intravesical			NO	NO	NO	NO
	28	Retirada del equipo de administración (sonda + jeringa)			SI	NO	SI (goteo de MP a través de la punta de la sonda)	NO
	*	Ir al final de tabla: etapas comunes finales (20, 21 y 22)			-	-	-	-
	*	Ir al inicio de tabla: etapas comunes iniciales (5, 6, 7, 8 y 9)			-	-	-	-
Administración oftálmica	29	Administración oftálmica			SI	NO	SI (exposición del profesional si derrame)	NO
	*	Ir al final de tabla: etapas comunes finales (20, 21 y 22)			-	-	-	-

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
	*	Ir al inicio de tabla: etapas comunes iniciales (5, 6, 7, 8 y 9)			-	-	-	-
Administración oral y tópica	30	Administración formas sólidas orales			NO	NO	NO	NO
	31	Administración formas líquidas orales y formas farmacéuticas tópicas			SI	NO	SI (exposición si derrame o salpicadura)	NO
	*	ir al final de tabla: etapas comunes finales (20, 21 y 22)			-	-	-	-
	20	Retirada de EPI (4) (5) o (6) (ver flujograma, figura 1)			SI	NO	SI (exposición del trabajador al MP por retirada incorrecta de EPI)	NO

Etapas	Núm.	Operaciones	Dónde	Quién	Peligro	Físico	Químico	Biológico
Administración (etapas comunes finales)	21	Gestión de residuos II			SI	SI (cortes, pinchazos)	SI (exposición del trabajador a los restos del MP)	SI (pinchazo con aguja post- administración)
	22	Lavado de manos II			NO	NO	NO	NO
	22	Lavado de manos II			NO	NO	NO	NO
MP: medicamento peligroso; IV; intravenoso; EPI: equipos de protección individual; SC: subcutánea; IM: intramuscular; IT: intratecal; SCTM: sistema cerrado de transferencia de medicamentos								

Tabla 5. Etapas y operaciones del proceso de conservación – transporte y administración de medicamentos peligrosos (MP), estériles y no estériles, en las unidades de hospitalización a domicilio (UHD).

Etapa	Núm. Operación	Operación	Situación que puede generar riesgo	Riesgo químico (vías de exposición)
Conservación	1	Conservación	Pérdida de integridad del envase que contiene el MP, produciendo derrames o salpicaduras	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión o vía ocular
	3	Gestión de residuos I	Pérdida de integridad del envase que contiene el MP, produciendo derrames o salpicaduras	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión o vía ocular
Transporte	4	Transporte al lugar de administración	Pérdida de integridad tanto del recipiente hermético que contiene el MP y como del envase que contiene el MP, produciendo derrames o salpicaduras	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión o vía ocular
Administración: etapas comunes previas	5	Control de la integridad del MP	Pérdida de integridad del envase que contiene el MP	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión o vía ocular
	7	Devolución a Farmacia	Pérdida de integridad tanto del recipiente hermético que contiene el MP y como del envase que contiene el MP, produciendo derrames o salpicaduras	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión o vía ocular

Etapas	Núm. Operación	Operación	Situación que puede generar riesgo	Riesgo químico (vías de exposición)
Administración perfusión intravenosa	13	Conexión del MP a la línea principal de administración	Derrame si la alargadera del MP no está clampada o goteo de MP a través de la punta de la alargadera si no purgado con diluyente desde Servicio de Farmacia	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
	16.1	Administración IV (sistemas de administración tipo árbol. Conexión de línea secundaria al diluyente del MP mediante punzón)	Fuga del MP a través del punzón de conexión de la línea secundaria al MP (goteo)	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
	16.3	Administración IV (sistemas de administración valvulares. Conexión al diluyente del MP mediante punzón)	Fuga del MP a través del punzón (goteo)	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
	16.5	Administración IV (línea principal de administración con cámara de goteo convencional, sin filtro Air Stop)	Goteo o derrame del MP a través de la punta de la línea principal de administración que se conecta al paciente ante la necesidad de purgar el aire que pueda entrar en la línea de administración	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión

Etapa	Núm. Operación	Operación	Situación que puede generar riesgo	Riesgo químico (vías de exposición)
Administración perfusión IV	19.1	Desconexión del equipo de administración del paciente (si sistema de administración tipo árbol y administración por bomba)	Contaminación con MP de la punta de la línea principal de administración al desconectarla del catéter del paciente, debido a la contaminación química de la solución de lavado por reflujo de restos del MP presentes en el equipo secundario (alargadera), al presionar la cámara de goteo si esta se queda vacía (maniobra de rellenado).	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
	19.2	Desconexión del equipo de administración del paciente (si sistema de administración tipo árbol y administración por gravedad)	Goteo de MP a través de la punta de la línea principal de administración al desconectarla del catéter del paciente, debido a la contaminación química de la solución de lavado por reflujo de restos del MP presentes en el equipo secundario (alargadera), al presionar la cámara de goteo si esta se queda vacía (maniobra de rellenado)	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión

Etapa	Núm. Operación	Operación	Situación que puede generar riesgo	Riesgo químico (vías de exposición)
	19.3	Desconexión del MP del equipo de infusión (si sistema de administración valvular)	Contaminación de la válvula de seguridad que conecta el MP con el sistema de infusión (si conexiones no secas). La contaminación de la SL se puede producir si la cámara de goteo se vacía y se presiona ésta para reiniciar el flujo, lo que produce aspiración de restos de MP presentes en la zona distal del equipo secundario (alargadera)	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
Administración-etapas comunes final	20	Retirada de EPI	Contacto con restos del MP que hayan quedado contaminado los EPI	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
	21	Gestión de residuos II	Pinchazo al eliminar en contenedores las jeringas con aguja	Parenteral
Administración SC, IM, bolo IV e IT	24.2	Conexión de la aguja de administración al sistema "conector luer-jeringa" con MP (si se utilizan conectores cerrados luer-lock)	Derrame del MP si colocación inadecuada de la aguja o si por error se presiona el émbolo a la vez que se conecta la aguja	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión

Etapa	Núm. Operación	Operación	Situación que puede generar riesgo	Riesgo químico (vías de exposición)
Administración SC, IM, bolo IV e IT	25	Administración SC, IM, bolo IV e IT	Derrame del MP, salpicadura y pinchazo	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión, vía ocular y parenteral
Administración intravesical	28	Retirada del equipo de administración completo, en bloque (sonda vesical + jeringa)	Goteo del MP a través de la punta de la sonda	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
Administración oftálmica	29	Administración oftálmica	Derrame del MP contenido en el envase de colirio o jeringa intravítrea	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión
Administración oral y tópica	31	Administración formas líquidas orales y formas farmacéuticas tópicos	Exposición si derrame o salpicadura	Exposición a través de piel o mucosas, ingestión o vía ocular.
MP: Medicamento peligroso; IV: Intravenoso; EPI: Equipos de protección individual; Subcutánea: SC; IM: Intramuscular; IT: Intratecal; SCTF: Sistema cerrado de transferencia de fármacos				

Tabla 6. Descripción de riesgos químicos y vías de exposición

5.3. PERCEPCIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN EN LA GESTIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PELIGROSOS (OBJETIVO ESPECÍFICO IV)

Se obtuvo la respuesta de un total de 144 profesionales que cumplían el requisito de tener experiencia en la gestión de los MP: 65 (45.1%) enfermeros, 42 (28.9%) médicos de trabajo y 37 (26.1%) farmacéuticos, representando una tasa de respuesta del 70.2 %.

El examen de las variables informó de la existencia 115 (79.9%) respuestas completas, siendo los ítems Q13 con 12 y las Q11 y Q8 con 9, los que mayores valores faltantes presentaron.

El estudio de la consistencia del cuestionario, mediante el Alfa de Cronbach, dio un valor superior a 0.9 en todos los casos. Además, al estudiar la homogeneidad de cada uno de los ítems de forma individualizada también se obtuvo, en todos ellos, un valor superior a 0.9. En consecuencia, el análisis de las perturbaciones demostró que no fue necesario eliminar ninguno de los ítems. La fiabilidad del cuestionario, medida por el CCI dio un resultado global de 0.94 con CI95% 0.91 – 0.97 y p-valor < 0.001 (Tabla 7).

	Consistencia Interna	Fiabilidad
	α Cronbach	Coefficiente de Correlación Intraclase (CI 95%)
Cuestionario	0.93	0.94 (0.91 – 0.97)
Cuestionario por médicos trabajo	0.94	0.80 (0.70 – 0.89)
Cuestionario por enfermeros	0.93	0.87 (0.79 – 0.93)
Cuestionario por farmacéuticos	0.91	0.86 (0.79 – 0.93)

Tabla 7. Medidas de consistencia interna y fiabilidad del cuestionario

El test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov (con la corrección de Lilliefors)) descartó la normalidad de la muestra, tanto en el resultado global como en los apartados de las

etapas y, por tanto, se trabajó con pruebas de comparaciones poblacionales no paramétricas (Global 3.52e-03; Conservación 6.25e-41; Gestión de residuos 3.66e-10; Transporte 3.79e-12 y Administración 4.97e-02).

5.3.1. Resultados de la percepción de la probabilidad de exposición a los MP

El estudio de los resultados del cuestionario ofreció las siguientes medidas centrales: Media 1.95 ± 1.02 ; Mediana 1.9; Mínimo 0.05; 1er cuartil 1.1; 3er cuartil 2.6 y Máximo 4. Los estadísticos de cada uno de los ítems pueden consultarse en la Tabla 8, así como los estadísticos desglosados por las diferentes etapas del proceso y vías de administración. La representación gráfica de la distribución de los valores de las 21 preguntas, mediante boxplot, se puede observar en la Figura 10.

Ítem	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media \pm SD	3er cuartil	Máximo	Riesgo percibido
Q1	0	1	1	1.6 ± 1.1	2	4	Medio
Q2	0	1	2	2.1 ± 1.2	3	4	Alto
Q3	0	1	1	1.2 ± 0.9	1	4	Medio
Q4	0	1	2	1.8 ± 1.1	2	4	Medio
Q5	0	1	2	1.6 ± 1.1	2	4	Medio
Q6	0	1	2	2.2 ± 1.1	3	4	Alto
Q7	0	2	2	2.4 ± 1.0	3	4	Alto
Q8	0	1	1	1.5 ± 1.0	2	4	Alto
Q9	0	1	2	1.9 ± 1.0	3	4	Medio
Q10	0	2	3	2.8 ± 1.0	4	4	Alto
Q11	0	1	2	1.8 ± 0.8	2	4	Medio
Q12	0	1	2	2.1 ± 1.1	3	4	Alto
Q13	0	1	2	1.9 ± 0.9	3	4	Medio

Ítem	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media ± SD	3er cuartil	Máximo	Riesgo percibido
Q14	0	1	1	1.5 ± 0.9	2	4	Medio
Q15	0	1	2	2.3 ± 1.1	3	4	Alto
Q16	0	1	2	2.1 ± 1.0	3	4	Alto
Q17	0	1	2	2.3 ± 1.1	3	4	Alto
Q18	0	1	2	2.2 ± 1.1	3	4	Alto
Q19	0	1	2	2.0 ± 1.0	3	4	Medio
Q20	0	1	2	1.9 ± 1.1	3	4	Medio
Q21	0	1	2	1.9 ± 1.0	2	4	Medio
Conservación	0	1	1	1.5 ± 1.0	2	4	Medio
Gestión residuos	0	1	2	1.9 ± 1.1	2.5	4	Medio
Transporte	0	1	1	1.3 ± 1.0	2	4	Medio
Administración	0	1	2	2.0 ± 1.1	3	4	Medio
Administración IV	0	1	2	2.0 ± 1.1	3	4	Medio
Administration SI	0	1	2	2.1 ± 1.1	3	4	Alto
Administración IVe	0	1	2	2.2 ± 1.1	3	4	Alto
Administración OF	0	1	2	2.0 ± 1.1	3	4	Medio
Global	0.05	1.1	1.9	2.0 ± 1.0	2.6	4	Medio

IV = perfusión intravenosa; SI = Subcutánea, intramuscular, intratecal o bolo intravenoso; IVe = Intravesical; OF = Oftálmico

Tabla 8. Percepción del riesgo en cada uno de los 21 ítems del cuestionario y agrupado por secciones.

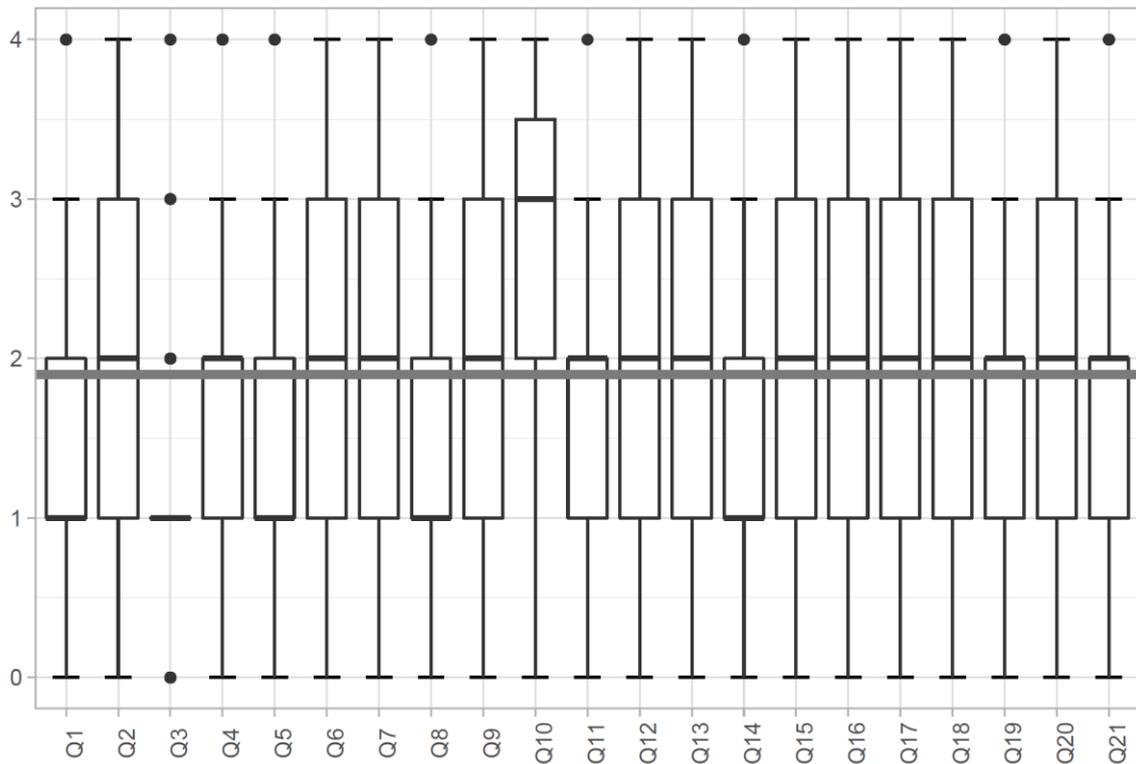
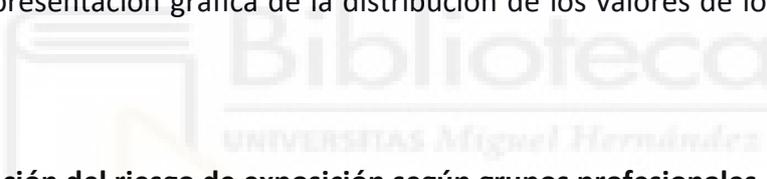


Figura 10. Representación gráfica de la distribución de los valores de los 21 ítems del cuestionario.



5.3.2. Percepción del riesgo de exposición según grupos profesionales

La comparación de las medianas, por el test de Kruskal Wallis entre los 3 grupos de profesionales, mostró diferencias significativas entre ellos ($p = 0.021$). La prueba de Wilcoxon, con ajuste Benjamini & Hochberg, dio como resultado las siguientes asociaciones: médicos *versus* enfermeros (1.6/2.1, $p = 0.044$); farmacéuticos *versus* enfermeros (1.7/2.1, $p = 0.05$) y médicos *versus* farmacéuticos (1.6/1.7, $p = 0.785$). Si se realiza las diferencias entre los profesionales, según los diferentes apartados del cuestionario, se puede comprobar que las diferencias se deben a las etapas de la administración, fundamentalmente, en la infusión intravenosa (Tabla 9).

	p-valor			
	Conservación	Gestión de residuos	Transporte	Administración
Kruskal-Wallis test	0.151	0.127	0.134	0.015
Enfermería-Farmacéuticos	0.224	0.165	0.693	0.067
Enfermería-Médicos	0.224	0.342	0.168	0.022
Farmacéuticos-Médicos	0.564	0.384	0.168	0.623
	Perfusión iv	Sc, im, it, bolo iv	Intravesical	Oftálmica
Kruskal-Wallis test	0.013	0.149	0.046	0.254
Enfermería-Farmacéuticos	0.044	0.398	0.300	0.589
Enfermería-Médicos	0.025	0.182	0.034	0.303
Farmacéuticos-Médicos	0.853	0.459	0.300	0.486

Sc: subcutáneo; im: intramuscular; it: intratecal; iv: intravenoso

Tabla 9. Comparación del riesgo percibido por cada grupo profesional en las diferentes secciones del cuestionario y según la vía de administración.

Los estadísticos, de las medidas centrales, desglosados por las diferentes profesiones de los encuestados pueden consultarse en la Tabla 10.

Ítem	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media ± SD	3er cuartil	Máximo	Riesgo percibido
Enfermería							
Conservación	0	1	1	1.7 ± 1.2	2	4	Medio
Gestión residuos	0	1	2	2.0 ± 1.2	3	4	Medio
Transporte	0	1	1	1.5 ± 1.2	2	4	Medio
Administración	0	1	2	2.1 ± 1.2	3	4	Alto
Administración IV	0	1	2	2.1 ± 1.2	3	4	Alto
Administración SI	0	1	2	2.3 ± 1.2	3	4	Alto
Administración IVe	0	1.8	3	2.4 ± 1.2	3	4	Alto
Administración OF	0	1	2	2.1 ± 1.2	3	4	Alto
Farmacéuticos							
Conservación	0	1	1	1.3 ± 0.6	2	2	Medio
Gestión residuos	0	1	2	1.6 ± 0.9	2	4	Medio
Transporte	0	1	1	1.4 ± 0.9	2	4	Medio
Administración	0	1	2	1.9 ± 1.0	3	4	Medio
Administración IV	0	1	2	1.9 ± 1.0	3	4	Medio
Administración SI	0	1	2	2.0 ± 1.0	3	4	Medio
Administración IVe	0	1	2	2.2 ± 1.2	3	4	Alto
Administración OF	0	1	2	2.0 ± 1.0	3	4	Medio
Médicos							
Conservación	0	1	1	1.4 ± 1.1	1.8	2	Medio
Gestión residuos	0	1	2	1.8 ± 1.0	2	4	Medio
Transporte	0	1	1	1.1 ± 0.8	1	4	Medio
Administración	0	1	2	1.8 ± 1.0	2	4	Medio
Administración IV	0	1	2	1.8 ± 1.0	2	4	Medio
Administración SI	0	1	2	1.9 ± 1.0	2	4	Medio

Ítem	Mínimo	1er cuartil	Mediana	Media ± SD	3er cuartil	Máximo	Riesgo percibido
Administración IVe	0	1	2	1.9 ± 1.0	2	4	Medio
Administración OF	0	1	2	1.8 ± 1.0	2	4	Medio
Global	0.05	1.1	1.9	2.0 ± 1.0	2.6	4	Medio

IV = perfusión intravenosa; SI = Subcutánea, intramuscular, intratecal o bolo intravenoso: IVe = Intravesical; OF = Oftálmico

Tabla 10. Valores medianos del riesgo percibido por cada grupo profesional en cada sección del cuestionario (etapa del proceso de manipulación) y para cada vía de administración.

La percepción del riesgo de exposición media de cada uno de los ítems del cuestionario, desagregada por profesión, puede consultarse en la Figura 11.

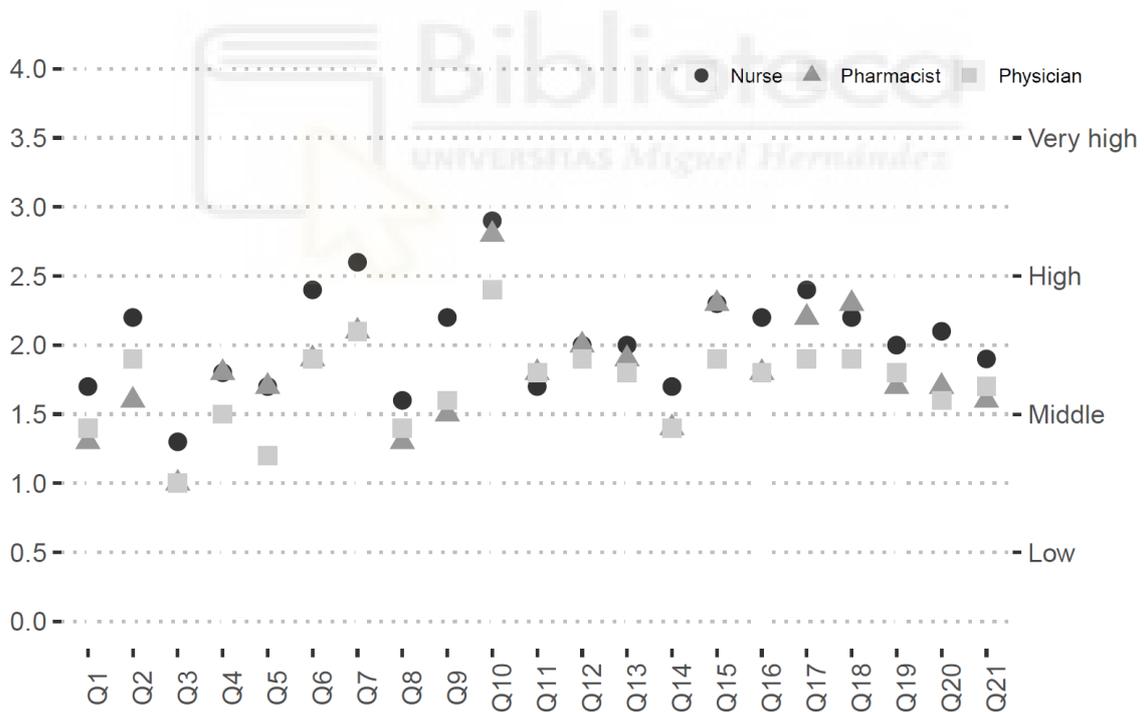


Figura 11. Valores medios de la percepción de riesgo, de los 21 ítems del cuestionario, desglosados por profesión



6. DISCUSIÓN

6.1. GUÍAS DE MANIPULACIÓN SEGURA DE MP: REVISIÓN SISTEMÁTICA (OBJETIVO ESPECÍFICO I)

El alto número de guías recuperadas demuestra la preocupación existente en relación a la exposición a los MP y por el manejo seguro de estos medicamentos. No obstante, llama la atención la existencia de un único documento internacional de consenso que englobe todo el proceso de manipulación de MP y que no se recomienden sistemas informatizados que garanticen la correcta gestión del proceso de los MP.

El estudio de la actualidad/obsolescencia del tema escogido presentó una adecuada vigencia, ya que del total de documentos recuperados la mitad de las guías revisadas fueron publicadas en los últimos 5 años; datos más actuales que otros trabajos previamente publicados en el entorno de las ciencias de la salud y de la farmacia hospitalaria (158,159). Estos resultados avalan el alto interés que el estudio de la gestión de los MP está experimentando en los últimos años.

No es de extrañar que Estados Unidos fuese el lugar de procedencia de la mayoría de las guías ya que es el país con mayor producción científica. Con ocho de las diez mejores universidades del mundo, EE. UU. sigue siendo el líder mundial en lo que respecta a la ciencia y la innovación (160). No obstante, continúa siendo Europa el continente con mayor producción científica en este contexto, fenómeno previamente observado por Hon *et al.* (161).

Si bien, los trabajos procedentes de ambos continentes aportan un valor similar, es importante tener en cuenta que las recomendaciones que contienen unos y otros documentos pueden no ser transferibles, debido fundamentalmente a las diferencias en el marco normativo de los diferentes países. Por esto y dada la relevancia del tema para la salud de los trabajadores, se considera fundamental que se lleven a cabo más iniciativas de índole internacional, con el fin de armonizar estándares y unificar en la medida de lo posible el marco legal.

El inglés es el idioma elegido para la publicación de la mayoría de los artículos ya que hacerlo en otra lengua distinta resulta negativo para la visibilidad y las citaciones. Además, el número de revistas anglófonas contenidas en las bases de datos actualmente es muy elevado (160).

La filiación institucional refleja el compromiso de los organismos implicados en el proceso de los MP. A pesar de los múltiples esfuerzos realizados a nivel mundial para establecer estándares en el manejo de MP, la seguridad en la manipulación de los MP es un tema no resuelto, que preocupa tanto a gobiernos como a sociedades profesionales de todo el mundo, ya que existe una amplia variedad de directrices. Esta conclusión ya ha sido señalada previamente por otros autores (162). Prueba de ello es la publicación del Parlamento Europeo (10), que refleja la preocupación por tratar este tema. Por otra parte, es importante resaltar que las sociedades profesionales pertenecían en su totalidad al ámbito sanitario. Las agencias gubernamentales dependían tanto de la administración sanitaria como de la administración laboral.

6.1.1. Ámbito de aplicación

Destaca el hecho de que más de la mitad de los trabajos se centrasen exclusivamente en los centros sanitarios y sólo una quinta parte controlasen los peligros que pudieran acontecer en ámbito domiciliario, dado que la manipulación de MP en este ámbito requiere un adecuado plan estratégico de intervención, monitorización y seguimiento, sobre todo con la emergencia en los últimos años de la quimioterapia oral (163). Hay que tener en cuenta, que la exposición a los riesgos, para profesionales, enfermos y familiares, es tanto durante la estancia en el centro sanitario, como en sus propios domicilios, donde la precaución por parte del enfermo y sus familiares, puede relajarse (10) y donde, aunque ya no se necesita infraestructura hospitalaria, la atención al paciente sigue siendo compleja (164). La manipulación de estos medicamentos en el domicilio pueden suponer un riesgo de exposición para familiares y cuidadores, ya sea por contacto directo con los MP o, indirectamente, mediante la exposición al MP y/o sus metabolitos activos tras manipulación de fluidos corporales o excretas (163).

6.1.2. Tipo de sustancia

Las diferentes guías emplean una terminología heterogénea en referencia al tipo de sustancia que abordan, principalmente debido a la propia evolución de la definición del término MP. Por tanto, no sorprende que la mayor parte de las guías analizadas limiten sus recomendaciones a la manipulación de medicamentos antineoplásicos o

citostáticos (ambos términos utilizados indistintamente en la literatura para referirse a fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer (162)), pues los riesgos asociados a su manipulación están claramente definidos desde hace cuatro décadas, siendo una práctica habitual y consolidada la preparación de citostáticos en unidades centralizadas y especializadas de los Servicios de Farmacia. No obstante, a partir de la actualización de 2014 del documento del NIOSH (16), en el que se introdujeron dos listas de MP no antineoplásicos (lista 2 y 3), se observó una tendencia creciente en la publicación de guías que abordaban la manipulación segura de MP en su concepto más amplio, así como diversos trabajos que centraron sus esfuerzos en establecer diferentes medidas de protección en función del tipo de medicamento abordado, la forma farmacéutica manipulada y la actividad desarrollada (19,165,166).

Por otra parte, se tuvieron en cuenta aquellas guías que trataban grupos específicos de medicamentos no considerados por NIOSH como MP, pero cuya manipulación ha generado incertidumbre y variabilidad en la práctica clínica por utilizarse ampliamente en el ámbito oncológico, como es el caso de los anticuerpos monoclonales (128,129) así como medicamentos con riesgo biológico (155).

Asimismo, se contemplaron aquellas guías que abordaban la manipulación de agentes que incluyen a medicamentos peligrosos, como son los agentes químicos (130,133), carcinogénicos y/o mutagénicos (145), biológicos (126), medicamentos preparados en los Servicios de Farmacia (88) y medicamentos de alto riesgo (102) por abordar de una forma más general aspectos relacionados con la manipulación de MP.

6.1.3. Etapas del proceso de gestión de los medicamentos peligrosos

Las guías fueron muy heterogéneas en relación a las etapas descritas, debido probablemente a que no existe un consenso internacional sobre las fases que comprenden el proceso de manipulación de los MP. Prueba de ello es que, mientras autores europeos consideran como etapas del proceso acciones como la formación del personal y/o educación del paciente, la vigilancia sanitaria y la monitorización ambiental y/o biológica (24,34), sus colegas norteamericanos clasifican estas acciones como controles administrativos (167).

En términos generales, las etapas que aparecieron con mayor frecuencia fueron aquellas clasificadas por los autores como etapas con riesgo de exposición. Esto es

lógico, ya que la preparación y la administración, junto con la gestión de residuos, son las fases del proceso consideradas por NIOSH como de mayor riesgo ocupacional (13). Mención especial merecen las etapas de formación del personal y/o educación del paciente y la documentación (ambas etapas de tipo transversal que afectan a todas las fases del proceso) y que, aún sin conllevar riesgo de exposición, fueron contempladas en las guías con mayor frecuencia que la administración (en el caso de la formación) y que los procedimientos de limpieza y cuidados del paciente (en el caso de la documentación). Este hecho pone de manifiesto que ambas etapas son fundamentales para garantizar la calidad del proceso de manipulación de MP, en el que todas las operaciones que se lleven a cabo se han de realizar por personal adecuadamente cualificado (168), mediante protocolos normalizados y dejando constancia, a modo de registros, de las operaciones realizadas a lo largo de toda la vida del MP, lo que facilita la trazabilidad del proceso y optimiza la supervisión de todas las etapas implicadas. De este modo, podrá evaluarse el sistema en su totalidad y establecer en qué medida las actuaciones se adecuan a los estándares establecidos con el objetivo de determinar puntos de oportunidad de mejora y prevenir peligros.

Que solo se identificara una guía que abordase todas las etapas del proceso de manipulación de sustancias peligrosas (34), puede tener su explicación en que la mayoría de guías recuperadas olvidaron alguna o varias de las etapas en las que no existe riesgo de exposición, no siendo por ello menos importantes.

Cabe destacar la falta generalizada de la monitorización ambiental y/o biológica, probablemente debido a la existencia limitada de métodos analíticos para la cuantificación de la mayoría de los MP, tanto en muestras biológicas como ambientales. Actualmente, existen métodos estandarizados para medir la concentración de solo algunos medicamentos antineoplásicos, mientras que muchos otros solo están disponibles en un entorno de investigación (28). Por otro lado, en la mayoría de los casos no existen estándares de referencia para la exposición ambiental, por lo que la interpretación de los resultados debe realizarse con cautela y se deben tomar medidas para reducir la exposición “tan bajo como sea razonablemente posible” (ALARA) (28,169).

6.2. DESARROLLO DE LA GESTIÓN DEL PROCESO DE LA MANIPULACION DE LOS MP EN LAS UHD (OBEJTIVOS ESPECÍFICOS II Y III)

El desarrollo del flujograma del Proceso Global (cuadro de gestión), como elemento de representación visual de la gestión operativa de la cadena logística del MP en la UHD, permitió reconocer, en primer lugar, la extraordinaria complejidad del circuito de manipulación de MP en las unidades clínicas de atención al paciente y, en segundo lugar, la multidisciplinariedad de este proceso. Este tipo de representación resultó fundamental para el conocimiento de las distintas etapas, pues condensa mucha información en poco espacio y facilita una rápida y eficaz comprensión y comprobación de las actividades que conforman el proceso, así como el orden en qué deben realizarse.

Atendiendo a la distribución de las operaciones en las tres etapas llevadas a cabo en la UHD, llamó la atención que un gran número de operaciones totales correspondían a la etapa de administración. Este hecho no es de extrañar, pues a la multiplicidad de vías de administración hay que añadir que la administración de MP, junto con la preparación y la gestión de residuos, son las fases del proceso de manipulación de MP consideradas por NIOSH como de mayor riesgo laboral (13), tal y como se ha comentado en repetidas ocasiones. Esto explica la existencia de múltiples operaciones de control y protección (operaciones 5, 6 y 8 a 11 (Figura 9 y Tabla 5)), así como la utilización de dispositivos y equipos sofisticados que permiten reducir al mínimo posible la contaminación del área de trabajo y del medio ambiente, y por ende garantizar la seguridad de los trabajadores.

El riesgo principal e inherente a la utilización de los MP es el químico, debido a las características intrínsecas de peligrosidad que los definen (carcinogenicidad, teratogenicidad, genotoxicidad, toxicidad reproductiva o para el desarrollo o en órganos a dosis bajas). No obstante, el hecho de que durante las etapas de conservación, transporte y administración se manipulen objetos cortantes y punzantes (como envases de vidrio que contienen el MP y agujas para la administración), así como el contacto directo con el enfermo y/o fluidos de éste durante la etapa de administración, determinó la existencia adicional, aunque minoritaria, de peligros físicos (operaciones 3 a 5, 7, 21 y 25) y biológicos (operaciones 21 y 25) (Tabla 5).

Si bien es cierto que existe la posibilidad de que los peligros físicos se materialicen (cortes con envases de vidrios o fragmentos de éstos y/o pinchazos con agujas) es importante apuntar que en la práctica, este tipo de riesgos se han minimizado enormemente debido a la expansión de la utilización de dispositivos y equipos sin agujas, conexiones *luer-lock* y al uso generalizado de envases destinados a contener los MP de materiales plásticos tipo poliolefinas, siendo anecdótica la utilización del vidrio, que queda relegado a situaciones puntuales de problemas de incompatibilidad del MP. El peligro biológico asociado a la manipulación de MP se produce tras pinchazo accidental con aguja después de la administración de un MP a un paciente infectado. Por tanto, este tipo de riesgo sólo se observa en la etapa de administración, y aún más, únicamente en aquel tipo de administración en el que se requieren agujas (subcutánea, intramuscular, bolo intravenoso o intratecal), y durante la gestión de residuos post-administración.

Por otra parte, es importante destacar que ciertas operaciones pueden presentar distinto riesgo químico en función del tipo de equipo o dispositivo que se utilice, tal y como queda reflejado en el cuadro de gestión, mediante el desdoble de dichas operaciones (operación 16, 19 y 24) (Tabla 5).

Las consecuencias de estos riesgos quedan evidenciadas en la bibliografía, la cual refleja que la exposición laboral a los MP puede inducir la aparición de efectos adversos agudos o crónicos, como erupciones, trastornos reproductivos o posibles alteraciones cromosómicas (24).

Las vías de exposición descritas son la inhalación, absorción a través de piel o mucosas, (incluida la ocular), ingestión e inyección, produciéndose fundamentalmente tras situaciones de contaminación del envase que contiene el MP o goteo de éste, derrames, salpicaduras, generación de polvos o aerosoles al manipularlos.

Dada la magnitud del problema, no es de extrañar que la preocupación por los riesgos químicos asociados a la manipulación de los MP sea de índole internacional. Prueba de ello es que distintos organismos gubernamentales y no gubernamentales, sociedades científicas y de expertos hayan establecido recomendaciones para la manipulación segura de los MP, tal y como ha quedado constatado en este trabajo, e insten a los responsables de las organizaciones sanitarias a la realización de una evaluación de los riesgos asociados al circuito de utilización de los MP (26,34,75,77,98,105).

De todos ellos, y salvo omisión, únicamente el grupo de consenso americano para los MP «The Hazardous Drug Consensus Group» establece una propuesta metodológica concreta para llevar a cabo dicho análisis de riesgos (105).

Identificar el peligro, en cualquier caso, supone el primer paso para mejorar la seguridad laboral de todos los colectivos que pudieran verse expuestos a este tipo de sustancias en ámbito sanitario.

Con el sistema propuesto, se permite establecer un sistema global cuyas etapas quedan totalmente caracterizadas con el fin de garantizar la calidad y la seguridad del proceso de manipulación de MP en la UHD y que abre la puerta, una vez se han identificado los peligros, a la evaluación de los riesgos, siguiendo una metodología sistemática y de abordaje preventivo que permita calibrar la probabilidad de exposición a los MP y la gravedad de ésta.

6.3. PERCEPCIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN EN LA GESTIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PELIGROSOS (OBJETIVO ESPECÍFICO IV)

A partir de las respuestas obtenidas de los profesionales encuestados, este estudio ha podido valorar la probabilidad de exposición percibida a los MP. Este trabajo surge ante la necesidad de estimar la magnitud del riesgo asociado a la manipulación de los MP, basándonos en las condiciones de trabajo existentes en la actualidad en la mayoría de los centros sanitarios españoles, para poder de este modo, en fases posteriores, determinar los puntos críticos del proceso y establecer medidas preventivas adaptadas que garanticen la seguridad desde el punto de vista laboral. Hasta la fecha y salvo omisión, no se encuentran publicados trabajos en la literatura que cuantifiquen este riesgo en las etapas contempladas.

La buena tasa de respuesta conseguida se debió a que se trabajó mediante reclutamiento personalizado, realizándose un gran esfuerzo para poder contar con la participación representativa de diferentes grupos profesionales del ámbito sanitario con un alto grado de conocimiento sobre los MP (médicos del trabajo, enfermería especializada en administración de MP y farmacéuticos hospitalarios). No es de extrañar, que el grupo profesional que contestó mayoritariamente a la encuesta fuese

personal de enfermería, pues las etapas contempladas en el cuestionario son fundamentalmente responsabilidad de este colectivo.

Además, se consideró que el alto grado de conocimiento de los participantes sirvió para que la validación presentara unos buenos resultados y que la proporción de encuestas incompletas fuese minoritaria. Las cuestiones que presentaron mayor número de valores faltantes (o respuestas en blanco) correspondieron a ítems englobados en la administración por perfusión intravenosa, vía que ha sufrido una importante evolución tecnológica en los últimos años y que cuenta con un amplio abanico de dispositivos y equipos de seguridad más o menos complejos que son utilizados de manera no homogénea en los distintos centros sanitarios del país, lo que pudo llevar al desconocimiento, por falta de experiencia en el manejo de alguno de estos dispositivos, por parte de los encuestados.

El Alfa de Cronbach calculada (con valores cercanos a 1) permitió obtener garantías sobre la consistencia del cuestionario, es decir, de la ausencia de errores en la medida realizada, lo que aporta robustez a los resultados. El CCI permitió conocer el alto grado de concordancia de las observaciones realizadas por los diferentes participantes. Estos valores garantizaron la buena coherencia y fiabilidad del cuestionario empleado para conocer la probabilidad de exposición a los MP.

6.3.1. Resultados de la probabilidad de exposición percibida a MP

En conjunto, los datos obtenidos tanto en el cuestionario como para la mayoría de los ítems por separado, presentaron puntuaciones que tendieron a los valores más altos, confirmándose, de esta forma, la adecuación de la escala de probabilidad adoptada con la propuesta por la farmacopea de los Estados Unidos en la declaración de consenso sobre el manejo de MP (105).

En este estudio, se han explorado las situaciones de riesgo para los trabajadores que pueden plantearse en cada una de las operaciones del proceso y con cada uno de los tipos de dispositivos actualmente comercializados. Así, el ítem que presentó menor riesgo de exposición fue el correspondiente a la etapa de transporte del MP al lugar de administración (Q3) (Tabla 8), resultado lógico dado que se asumió que éste se realiza dentro de un recipiente hermético, minimizándose el riesgo de daño o rotura del MP,

por un lado y en caso de producirse, lográndose contener en su interior los derrames o fugas que puedan producirse desde el envase primario (24).

En el lado opuesto, el ítem con mayor riesgo correspondió a la utilización de cámaras sin filtros “*Air Stop*” durante la administración por perfusión intravenosa de MP, resultado que coincide con la opinión de otros expertos, que consideraron las “operaciones de purga” como acciones de alto riesgo (170). Éstos son filtros especiales localizados en la cámara de goteo que evitan que entre aire en el tubo de infusión al terminar la solución del envase que contiene el MP. Algunos sistemas convencionales de infusión de MP están desprovistos de este tipo de filtro, permitiendo la entrada de aire en la línea de infusión, obligando, si esto ocurre, a parar la perfusión y purgar el aire atrapado en ésta, con el consiguiente riesgo de goteo o derrame del MP.

Por otra parte, otros puntos críticos teóricos en los que existe riesgo de exposición accidental durante la administración en perfusión intravenosa, se presentan en las operaciones de conexión y desconexión entre las vías de infusión, así como en la zona alrededor del punzón, donde existe riesgo de vertido por gotas o derrames, bien por rasgaduras o roturas de la bolsa que contiene el MP o por una conexión inadecuada (91,170). Así, los encuestados valoraron como de alto riesgo los ítems correspondientes a la conexión del MP a la vía de infusión (Q6) y la fuga de MP a través del punzón que conecta la alargadera al envase del MP (Q7). Sin embargo, destaca la baja percepción de riesgo, en caso de fuga en la zona de la punción, cuando la conexión del MP a la alargadera se hace mediante *luer-lock* (Q8) (Tabla 8).

Respecto a los puntos de desconexión, la percepción del riesgo fue menor a la esperada, con riesgo moderado, tanto en el sistema de infusión tipo árbol (Q12 y Q13), como en el valvular (Q14). Conviene subrayar, además, que la percepción de riesgo del sistema valvular *versus* el sistema árbol fue menor entre los encuestados, resultados que van en la misma línea que las preferencias mostradas por el personal de enfermería en trabajos previos (84), probablemente por ser sistemas más sencillos e intuitivos, en contraposición con los árboles, que presentan como inconveniente la complejidad de su manejo (numerosos clampados y desclampados para administrar los MP y los sueros de lavado) y el riesgo de derrames accidentales en caso de olvidos

al pinzar el sistema secundario. Además, no hay que olvidar, tal y como demuestra un estudio reciente, que en algunos casos las medidas de seguridad pueden introducir nuevos riesgos y peligros, no sólo para el personal sanitario, sino también para la calidad del producto y por ende, para la seguridad del paciente (171). Así, Costero *et al.* (172) demostraron que, en los sistemas tipo árbol, cuando la cámara de goteo queda vacía, existía reflujo de MP desde el sistema secundario al suero central lavador, con el peligro que ello supone en el proceso de desconexión. Así, la frecuencia con que la cámara de goteo queda vacía y por tanto existe este riesgo potencial, fue moderada, según valoraron los encuestados (Q11).

A pesar de todo lo anterior, y aunque no existe una evidencia sólida que muestre beneficio de unos frente a otros, existe cierto consenso en que el sistema cerrado tipo árbol presenta menos ocasiones de riesgo de exposición (pues garantiza la ausencia de desconexiones durante el proceso de administración) y por ello se considera más seguro (91,170).

El análisis de los resultados agrupados por etapas (conservación, transporte, gestión de residuos y administración) mostró que la administración, en primer lugar, seguido por la gestión de residuos, fueron las etapas con mayor riesgo obtenido. Este resultado es coherente con las consideraciones del NIOSH (13), que establece que la preparación de MP (etapa no evaluada en esta encuesta, al no realizarse en el ámbito domiciliario), junto con la administración y la gestión de residuos, son las fases del proceso de manipulación de MP con mayor riesgo laboral.

Por otra parte, y atendiendo al tipo específico de vía de administración, se valoró que la instilación intravesical de MP es la vía que presenta mayor riesgo, seguido de la administración de jeringas precargadas (vía subcutánea/intramuscular/intratecal/bolo intravenoso), ambas por delante de la administración por perfusión intravenosa o la vía oftálmica (administración de colirios y jeringas intravítreas). Este resultado resultó muy interesante, pues en los últimos años los esfuerzos de la industria en el diseño y desarrollo de dispositivos que ayuden a contener la exposición a los MP han sido dirigidos fundamentalmente hacia la administración por perfusión intravenosa (probablemente por la inherente complejidad de este tipo de administración y por la

mayor frecuencia de utilización en el caso de los MP), quedando aspectos críticos de otras vías de administración de MP “minoritarias” menos atendidos. De ahí que resulte lógico y coherente que la percepción del riesgo de estas vías sea mayor.

6.3.2. Percepción del riesgo de exposición según grupos de profesionales

En conjunto, la percepción global de probabilidad de exposición a MP fue mayor para el personal de enfermería, con resultados significativamente mayores cuando se comparó tanto con farmacéuticos hospitalarios, como con el grupo de médicos encuestados, no encontrándose diferencias entre estos dos últimos. Cuando se analizaron estas diferencias según las distintas etapas del proceso (apartados del cuestionario) se observó que el peso de éstas recayó en la fase de administración, y fundamentalmente en la administración por perfusión intravenosa e intravesical, debido a las discrepancias mostradas entre médicos y farmacéuticos con el grupo de enfermería.

Del mismo modo, si se analizan cada una de las preguntas del cuestionario individualmente, la percepción de riesgo de exposición por parte del grupo de enfermería fue mayor para todos los ítems excepto para dos, Q11 y Q18, siendo esta última relativa a la administración intravítrea de MP, actividad realizada fundamentalmente por los oftalmólogos. Si bien no hubo participación en la encuesta de oftalmólogos, tanto farmacéuticos como médicos del trabajo, en base a sus conocimientos técnicos-teóricos percibieron estas actividades con mayor riesgo de exposición que el grupo de enfermería, cuyos conocimientos técnicos se basan fundamentalmente en la práctica asistencial.

Estos resultados no extrañaron, pues, como ya se ha comentado anteriormente, la mayor parte de las actividades valoradas en la encuesta son llevadas a cabo, en la práctica clínica, por el colectivo de enfermería y, por tanto, resulta coherente que presenten una mayor sensibilización ante el peligro, basado en la experiencia del manejo diario de este tipo de medicamentos y de los dispositivos de seguridad.

6.4. LIMITACIONES

La búsqueda bibliográfica llevada a cabo para identificar las principales etapas del proceso de manipulación de MP generó un elevado número de artículos no pertinentes en relación con la selección final realizada, pudiendo considerarse este hecho como una posible limitación de esta revisión sistemática. Esto puede deberse a la inexistencia de Descriptores (MeSH) específicos del concepto de “medicamento peligroso”, así como la búsqueda de referencias en las bases de datos Web of Science y Scopus. Estas dos bases de datos no disponen de *thesaurus*, por lo que la consulta se realiza en formato texto interrogando los campos de registro del título, resumen y palabras clave, imposibilitando el uso de Descriptores. Este alto “ruido” documental ya ha sido observado anteriormente en otras revisiones sistemáticas (173,174). Así mismo, existe un sesgo de publicación, pues la mayor parte de referencias forman parte de la “literatura gris”, al tratarse de informes elaborados por instituciones de distinto índole y por tanto no indizados en las bases de datos bibliográficas de contenido científico (175).

Otra limitación de la revisión sistemática podría ser el hecho de que se tuvieron en consideración únicamente documentos publicados en inglés o castellano. Sin embargo, ambos idiomas cubren más del 90% de la literatura existente en este tipo de áreas de conocimiento (160,176) y por otra parte, son los idiomas principales utilizados por una gran cantidad de países (no hay que olvidar que la mayoría de instituciones de muchos países publican sus documentos en inglés, además de en su idioma oficial). No obstante, para garantizar la correcta identificación de las principales etapas del proceso de manipulación de MP, también se consultaron guías en otros idiomas. En esta línea, se consideraron guías en francés (177,178), alemán (179) o italiano (180–182), pero, tal y como se puede observar en la Tabla 3, no se identificaron nuevas etapas.

Por otra parte, para el análisis de los riesgos se realizó una estimación subjetiva de la probabilidad de exposición en los distintos escenarios, en base a la percepción de los participantes en la encuesta. Si bien es probable que esta estimación no sea exacta, se considera cercana a la realidad en base a la gran experiencia profesional de los

participantes. No obstante, en la actualidad no existen registros incidentales, ni evidencia sólida, que permita establecer con exactitud el riesgo asociado a cada etapa u operación. Por otra parte, la valoración cuantitativa de la exposición a los MP, considerado el *gold estándar* en la evaluación de riesgos a agentes químico (183), no es aplicable a los MP, pues implica una estrategia de muestreo validada y la comparación con un valor límite de referencia. En el caso de los MP no existe un umbral de exposición por debajo del cual haya seguridad de que el efecto dañino no se va a producir (25,145)





7. CONCLUSIONES

Resulta evidente que el proceso de manipulación de los MP está constituido por circuitos de elevada complejidad y con gran número de actores implicados, tal y como refleja tanto la revisión sistemática llevada a cabo para identificar las diferentes etapas implicadas, como la caracterización de cada una de las operaciones que componen el proceso, y por otra parte, comporta importantes riesgos, tanto para el paciente como para el profesional sanitario, resultando imprescindible, de este modo, garantizar la seguridad del proceso.

El análisis de los riesgos asociados a los MP no es una tarea sencilla, pues aunque es cierto que la gravedad de los efectos adversos producidos por una exposición continuada ha de considerarse como de máxima gravedad, tal y como indica la normativa al respecto (81), la probabilidad de exposición es un valor que ha de estimarse, como se ha comentado en repetidas ocasiones, no siendo aplicable la valoración analítica cuantitativa de la exposición en este contexto.

La percepción del riesgo de exposición asociado a las etapas de conservación, transporte, administración y gestión de residuos fue en general moderada, tendiendo a valores medios en la escala de probabilidad. Este resultado se consideró coherente, pues hay que tener presente que la valoración de la probabilidad de exposición se llevó a cabo considerando las medidas de prevención ya existentes (dispositivos de seguridad, sistemas cerrados de transferencia de fármacos y equipos de protección individual). A su vez, este hecho demostró que la utilización de todas estas medidas no consigue eliminar totalmente el riesgo y que siguen existiendo puntos críticos en el proceso no resueltos.

La percepción del riesgo de exposición fue mayor para el grupo de enfermería en prácticamente la totalidad del cuestionario, colectivo responsable de la mayor parte de las actividades recogidas en la encuesta y probablemente, mejor conocedor de los riesgos reales del proceso y de sus puntos críticos. Por otra parte, la selección de diferentes perfiles profesionales para la realización del cuestionario permitió analizar con mayor cuidado las operaciones con mayor diferencia en la percepción del riesgo entre grupos de profesionales y de este modo poder establecer medidas preventivas consensuadas que mejor se ajusten a cada situación.

Por todo lo anteriormente expuesto, se considera que los MP deben integrarse en un sistema integral de control de los peligros asociados al proceso de manipulación de los MP, aplicable a cualquier hospital, que nos permita identificar qué puntos del proceso son de mayor riesgo y cómo controlarlos, documentando cada una de las acciones llevadas a cabo, con el fin de mejorar la seguridad del paciente y de los profesionales sanitarios, a la vez que se maximiza la eficiencia de los recursos y minimizan los incidentes procesales.

Sería conveniente que, en lo sucesivo, se siguiese una metodología común para la evaluación de riesgos de los MP que permita no sólo el seguimiento de una planificación preventiva eficaz, sino el disponer con el tiempo de una sólida base de datos y de la evolución de las condiciones de trabajo que se vayan produciendo, de manera que se mejore, día a día, la gestión preventiva y su control.

Por ello, el desarrollo de tecnologías aplicadas a los MP que permitan configurar sistemas de gestión específicos en relación a la gestión y la trazabilidad de los MP supondría un enorme valor añadido.

En este sentido, ya se han generado, aunque en otros ámbitos, sistemas basados en el análisis de peligros que garantizan la excelencia en el control de la gestión y la trazabilidad (184,185). En concreto, el desarrollo de aplicaciones informatizadas permitirían, por una parte, llevar a cabo procedimientos de verificación, necesarios para evaluar la eficiencia del proceso y tener la seguridad de que existe un control suficiente para todas las posibilidades de riesgo (186) y por otra, disponer de un repositorio de registros en el que se pudiese relacionar, verificar y evaluar las variables en cualquier momento, garantizando, en última instancia la calidad y la seguridad del proceso de manipulación de MP tanto en las UHD, como en otras Unidades de Hospitalización.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta163chloroethyl) aminehydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc.* 1946; 132(3):126–32. DOI: 10.1001/jama.1946.02870380008004; PMID: 20997191
2. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979; 1(8128):1250–1. DOI: 10.1016/S0140-1696736(79)91939-1; PMID: 87722
3. Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1980; 6(4):299–301. DOI: 10.5271/sjweh.2605; PMID: 7233118
4. Anderson RW, Puckett WH Jr, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1982; 39(11):1881–7. PMID: 6756133
5. Waksvik H, Klepp O, Brøgger A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65(7–8):607–10. PMID: 7248981
6. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health.* 1984; 10(2):71–4. DOI: 0.5271/sjweh.2355; PMID: 6382593
7. Guidelines for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments and hospital wards. *Hosp Pharm.* 1981; 16(1):17–20. PMID: 10249749
8. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1985; 42:131–7.

9. Yodaiken R, Bennett D. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1986; 43(5):1193–204. PMID: 3717176
10. de Jong T, Pawlowska-Cyprysiak K, Hildt-Ciupińska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health issues in the healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report [Monografía de Internet]. Luxembourg: European Union Publications Office; 2014 [citado 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/FMcZmG>
11. Herrero Alonso JM, Gaspar Carreño M, Cercós Lleti AC. Medicamentos peligrosos: una carrera de fondo. *Rev OFIL.* 2018;28(1):9–10.
12. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47(5):1033–49. PMID: 2186621
13. Burroughs GE, Connor TH, McDiarmid MA, Mead KR, Power LA, Reed LD. NIOSH Alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2004. Report: 2004–165 [citado 30 de marzo 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/PoEScK>
14. National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2010 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2010 [citado 30 de marzo de 2023]. Informe.: 2010-167. Disponible en: <http://bit.ly/3zNtzw1>
15. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O’Callaghan J. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2012 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety

- and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2012 [citado 30 de marzo de 2023]. Informe.: 2012-150. Disponible en: <http://bit.ly/3mtA4B1>
16. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O'Callaghan J. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2014 [citado 30 de marzo de 2023]. Informe.: 2014-138. Disponible en: <https://bit.ly/3KMJIZ4>
17. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O'Callaghan J. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2016 [citado 30 de marzo de 2023]. Informe: 2016-161. Disponible en: <http://bit.ly/3KnZ4ln>
18. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O'Callaghan J, Ovesen, JL. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2020 [citado 30 de marzo de 2023]. Informe.: 2020-xxx. Disponible en: <https://bit.ly/400Pzyd>
19. Delgado Sánchez O, Guardino Sola X, Moreno Centeno E, Cerdós Lleti AC, Alonso Herreros JM, Gaspar Carreño M, et al. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración [Monografía de Internet]. Barcelona, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016 [citado 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://bit.ly/3GVXGWi>
20. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Base de datos: INFOMEPE (Información para trabajadores sanitarios sobre medicamentos

- peligrosos) [Monografía de Internet]. Madrid, España; 2018 [citado 21 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3nXcAVr>
21. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Monografía de Internet]. Lyon, France: IARC; 2022 [citado 19 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://bit.ly/43gWKVX>
 22. Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) nº 1907/2006. Diario Oficial de la Unión Europea, nº 353 (31-12-2008). Disponible en: <https://bit.ly/3ZWx5Pw>
 23. Directiva (UE) 2022/431 del Parlamento Europeo y del Consejo de 9 de marzo de 2022 por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Diario Oficial de la Unión Europea, nº 88 (16-03-2022). Disponible en: <http://bit.ly/3zOkVgM>
 24. Poveda JL, coordinador. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: Medicamentos Peligrosos [Monografía de Internet]. Barcelona, España: Bayer Hispania SL; 2016 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/tNGnbN>
 25. Arce Valladres J, Arenaza Peña A, Barrueco Fernández N, Cabrerizo Escribano E, Colás Jiménez V, Diez Viñas V, et al. Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos [Monografía de Internet]. Madrid, España: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo; 2014 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/3iJb1p>
 26. Poveda L, Zamudio, A, Sanz Villorejo, J, Cobos JL, Martínez de Aramayona M^a José, Muedra M, et al. Documento de Consenso de Sociedades Científicas. Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas [Monografía de Internet]. Madrid, España: Sociedades

- Científicas Españolas; 2015 [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/gvzRST>
27. The United States Pharmacopeial Convention (USP). USP General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in healthcare settings [Monografía de the Internet]. Rockville, USA: USP; 2017 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/HnCMWA>
 28. Gallant C, coordinator. Prevention Guide: Safe Handling of Hazardous Drugs [Monografía de Internet]. Montreal, Canada: Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS); 2008 [citado 3 abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/YXPB7m>
 29. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm. 2006; 63(12):1172–91. DOI: 10.2146/ajhp050529
 30. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG, Galisteo Manzanares M. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario [Monografía de Internet]. Madrid, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2006 [citado 3 abril 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/t56tAL>
 31. European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary (Quapos 5) [Monografía de Internet]. Hamburg, Germany: ESOP; 2013 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/RYbyv>
 32. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales. Boletín Oficial del Estado, nº 269 (10-11-1995) Disponible en: <http://bit.ly/403wpaN>
 33. Comisión de Salud Pública. Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos [Monografía de Internet]. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3Gz6ocR>

34. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13 Suppl:1–81. DOI: 10.1177/1078155207082350; PMID:17933809
35. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo [Monografía de Internet]. Madrid, España: INSST; 2022 [citado 3 abril de 2023]. Disponible en: <http://bit.ly/3o2DgnO>
36. Hodson L, Ovesen, J, Couch J, Hirst D, Lawson C, Lentz T, et al. Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2020 [citado 16 de febrero de 2023]. Report No.: 2020-xxx. Disponible en: <http://bit.ly/3ZRLOOK>
37. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS). Cuando los medicamentos son un riesgo. Información para el personal sanitario [Monografía de Internet]. Madrid, España: ISTAS; 2018 [citado 18 de febrero de 2023]. Report No.: AS2017-0047. Disponible en: <http://bit.ly/3Gy9XA2>
38. Valero García S, López Bri E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades. *Farm Hosp.* 2016;40(2):124-30. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10462; PMID: 26980170
39. Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav.* 2003;94(5):432-9. PMID: 14619181
40. Crudi CB, Stephens BL, Maier P. Possible occupational hazards associated with the preparation/administration of antineoplastic agents. *NITA.* 1982;5(4):264-5. PMID: 6922411
41. Curran CF, Luce JK. Ocular adverse reactions associated with adriamycin (doxorubicin). *Am J Ophthalmol.* 1989;108(6):709-11. PMID: 2596552

42. 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. PMID: 8442461
43. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988;30:984-7. PMID: 3230452
44. Anderson RW, Puckett WH, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1982;39(11):1881-7. PMID: 6756133
45. Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res.* 1982;42(11):4792-6. PMID: 6751527
46. Rogers B, Emmett EA. Handling antineoplastic agents: urine mutagenicity in nurses. *Image J Nurs Scholarsh.* 1987;19(3):108-13. PMID: 3311973
47. Fuchs J, Hengstler JG, Jung D, Hiltl G, Konietzko J, Oesch F. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res.* 1995;342(1-2):17-23. PMID: 7885391
48. Undeğer U, Başaran N, Kars A, Güç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res.* 1999;439(2):277-85. DOI: 10.1016/s1383-5718(99)00002-9; PMID: 10023083
49. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health.* 1984;10(2):71-4. PMID: 6382593
50. McDiarmid MA, Kolodner K, Humphrey F, Putman D, Jacobson-Kram D. Baseline and phosphoramidate mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mutat Res.* 1992;279(3):199-204. PMID: 1377335
51. Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf.* 1999;20(4):347-59. PMID: 10230582

52. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med.* 1985;313(19):1173-8. PMID: 4058490
53. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health.* 1985;39(2):141-7. PMID: 3925060
54. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryng-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet Lond Engl.* 1993;341(8854):1169-71. PMID: 8098075
55. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Occup Environ Med.* 1992;49(12):855-61. PMID: 1472444
56. Skov T, Lynge E, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet Lond Engl.* 1990;336(8728):1446. PMID: 1978899
57. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(5):317-23. PMID: 8543380
58. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(3):205-8. PMID: 9298404
59. Directiva del Consejo, de 12 de junio de 1989, relativa a la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud de los trabajadores en el trabajo. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, nº 183 (29-06-1989). Disponible en: <http://bit.ly/3KMuP95>

60. Directiva de la Comisión, de 29 de mayo de 1991, relativa al establecimiento de valores límite de carácter indicativo, mediante la aplicación de la Directiva 80/1107/CEE del Consejo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante el trabajo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 177 (05-06-1991). Disponible en: <http://bit.ly/3KMv18j>
61. Directiva 98/24/CE del Consejo, de 7 de abril de 1998, relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo (decimocuarta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE). Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 131 (05-05-1998). Disponible en: <http://bit.ly/41cFSh4>
62. Directiva 2000/39/CE de la Comisión, de 8 de junio de 2000, por la que se establece una primera lista de valores límite de exposición profesional indicativos en aplicación de la Directiva 98/24/CE del Consejo relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 142 (16-06-2000). Disponible en: <https://bit.ly/3o1z7Ay>
63. 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 158 (30-04-2004). Disponible en: <http://bit.ly/3ZZJAtB>
64. Directiva 2006/15/CE de la Comisión, de 7 de febrero de 2006, por la que se establece una segunda lista de valores límite de exposición profesional indicativos en aplicación de la Directiva 98/24/CE del Consejo y por la que se modifican las Directivas 91/322/CEE y 2000/39/CE. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 38 (09-02-2006). Disponible en: <http://bit.ly/3KO8RSZ>
65. Directiva 2009/148/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados

con la exposición al amianto durante el trabajo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 330 (16-12-2009). Disponible en: <http://bit.ly/3GyL2MA>

66. Directiva 2009/161/UE de la Comisión, de 17 de diciembre de 2009, por la que se establece una tercera lista de valores límite de exposición profesional indicativos en aplicación de la Directiva 98/24/CE del Consejo y por la que se modifica la Directiva 2000/39/CE de la Comisión. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 338 (19-12-2009). Disponible en: <http://bit.ly/3o54Lgi>
67. Directiva (UE) 2017/164 de la Comisión, de 31 de enero de 2017, por la que se establece una cuarta lista de valores límite de exposición profesional indicativos de conformidad con la Directiva 98/24/CE del Consejo y por la que se modifican las Directivas 91/322/CEE, 2000/39/CE y 2009/161/UE de la Comisión. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 27 (01-02-2017). Disponible en: <http://bit.ly/3UoJ1s6>
68. Directiva (UE) 2019/1831 de la Comisión de 24 de octubre de 2019 por la que se establece una quinta lista de valores límite de exposición profesional indicativos de conformidad con la Directiva 98/24/CE del Consejo y por la que se modifica la Directiva 2000/39/CE de la Comisión. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 279 (31-10-2019). Disponible en: <http://bit.ly/41mBrk1>
69. Directiva del Consejo, de 28 de junio de 1990, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos durante el trabajo (sexta Directiva específica con Arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE). Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 196 (26-07-1990). Disponible en: <http://bit.ly/3zQhFBu>
70. Directiva 97/42/CE del Consejo, de 27 de junio de 1997, por la que se modifica por primera vez la Directiva 90/394/CEE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agente carcinógenos durante el trabajo (Sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE). Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 179 (08-07-1997). Disponible en: <http://bit.ly/3KMgMAm>

71. Directiva 1999/38/CE del Consejo de 29 de abril de 1999, por la que se modifica por segunda vez la Directiva 90/394/CEE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos durante el trabajo y por la que se amplía su ámbito de aplicación a los mutágenos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 138 (01-06-1999). Disponible en: <http://bit.ly/3nZgQ6S>
72. Directiva (UE) 2017/2398 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2017, por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 345 (27-12-2017). Disponible en: <http://bit.ly/3KRokbz>
73. Corrección de errores de la Directiva (UE) 2019/130 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de enero de 2019, por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 68 (08-03-2019). Disponible en: <http://bit.ly/3Ko5HEh>
74. Directiva (UE) 2019/983 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de junio de 2019, por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 164 (20-06-2019). Disponible en: <http://bit.ly/43eZh2K>
75. 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. Boletín Oficial del Estado, nº 124 (24-05-1997). Disponible en: <http://bit.ly/43IKRxM>
76. Real Decreto 427/2021, de 15 de junio, por el que se modifica el 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.

- Boletín Oficial del Estado, nº 143 (16-06-2021). Disponible en: <http://bit.ly/3GzbsOp>
77. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado, nº 104 (01-05-2001). Disponible en: <http://bit.ly/3UxMnsU>
78. Parlamento Europeo, Consejo de la Unión Europea y Comisión Europea. Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº 364/1 (18-12-2000). Disponible en: <https://bit.ly/40YuHsy>
79. Comisión Europea. Marco estratégico de la UE en materia de salud y seguridad en el trabajo 2021-2027 [Monografía de Internet]. Bruselas, Bélgica: Comisión Europea; 2021. [citado 1 de febrero de 2023]. Report No.: {SWD(2021) 148 final}-{SWD(2021) 149 final} Disponible en: <http://bit.ly/3KMLidq>
80. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSHT). Evaluación de riesgos laborales [Monografía de Internet]. Madrid, España: INSHT [citado 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3zLTm7S>
81. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición durante el trabajo a agentes cancerígenos mutágenos [Monografía de Internet]. Madrid, España: INSST; 2022 [citado 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://bit.ly/40YvauO>
82. Martín Lancharro P, de Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala F, Moure González J. Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura. Farm Hosp. 2016;40(6):640-621. PMID: 27894231
83. Alonso Herreros J, Cercós Lletí A, Gaspar Carreño M, González-Haba Peña E, Marquez Peiró J, Pernía López M. Estructura para la manipulación segura de

- medicamentos peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. En: Poveda JL, coordinador. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Medicamentos Peligrosos [Monografía de Internet]. Barcelona, España: Bayer Hispania SL; 2016. p. 32-69 [citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3ig7jk1>
84. González-Haba Peña E. Evaluación y selección de sistemas cerrados en la elaboración y administración de fármacos peligrosos. Análisis de la seguridad e impacto medioambiental y económico en un servicio de farmacia hospitalaria [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2018. Disponible en: <http://bit.ly/41fGX82>
85. International Organization for Standardization (ISO). UNE-EN ISO 14644-1: Salas limpias y locales anexos controlados [Monografía de Internet]. Madrid, España: Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR); 2016 [citado 22 de febrero de 2023] Disponible en: <http://bit.ly/3zP8ukW>
86. García Salom P, López Briz, E, Moya Gil A, Ferriols Lisart F, Marco Garbayo JL, Vila Clérigues N, et al. Guía para la adaptación de la Buena Prácticas en la Preparación y Manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones)[Monografía de Internet]. Valencia, España: Conselleria de Salut Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana; 2016 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <http://bit.ly/40YL88j>
87. Agencia Europea de Medicamentos. Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea [Monografía de Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <http://bit.ly/3MyltPC>
88. Casaus Lara ME, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Monografía de Internet]. Madrid, España: Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, Dirección General de Cartera Básica de Servicio del SNS y Farmacia,

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/uBx8fR>
89. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP). Section 7 – Special Devices. En: International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;13:27-30. PMID:17933809
 90. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 268 (06-11-2009). Disponible en: <http://bit.ly/3zOW500>
 91. González-Haba E, Gaspar Carreño M. Sistemas cerrados desde la preparación hasta la administración de medicamentos peligrosos. Rev OFIL. 2018; 28(1):37–42.
 92. González-Haba Peña E, Manrique-Rodríguez S, Herranz Alonso A, Casado Reina C, Sánchez Fresneda M, Sanjurjo Sáez M. Evaluation and selection of closed-systems for safe cytostatics handling. European Journal of Clinical Pharmacy: atención farmacéutica. 2015;17(4):279-88.
 93. González-Haba Peña E, Manrique Rodríguez S, Herranz Alonso AM, Pérez Castán P, Moreno Gálvez M, Iglesias Peinado I, et al. Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. Farm Hosp. 2016;40(6):496-503. PMID: 27894224.
 94. Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual. [Internet]. Boletín Oficial del Estado, nº 140 (12-06-1997). Disponible en: <http://bit.ly/3KmemqG>
 95. Real Decreto 1407/1992, de 20 de noviembre, por el que se regulan las condiciones para la comercialización y libre circulación intracomunitaria de los equipos de protección individual. [Internet]. Boletín Oficial del Estado, nº 311 (28-12-1992). Disponible en: <http://bit.ly/40ZgonR>

96. Wanden-Berghe C. Calidad, Innovación y Desarrollo tecnológico en nutrición enteral en el siglo XXI. *Nutr Hosp.* 2015;(5):67-76. PMID: 25938607
97. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJ. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2013; 19(3):208–17. DOI: 10.1177/1078155212459667. PMID: 23060485
98. Erce A, editor. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs: European Policy Recommendations [Monografía de Internet]. Bruselas, Bélgica: Rohde Public Policy; 2016 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/2qXKWHG>
99. Braun B, Rihele A, Donofrio K, Hazif H, Loeb JM. Improving Patient and Worker Safety: Opportunities for Synergy, Collaboration and Innovation [Monografía de Internet]. Oakbrook Terrace, IL, EEUU: The Joint Commission; 2012 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3zLibki>
100. Occupational Safety and Health Administration. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs [Monografía de Internet]. Washington DC, EEUU: United States Department of Labor, OSHA; 2016 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3ihoMcs>
101. Pan American Health Organization (PAHO). Safe Handling of Hazardous Chemotherapy Drugs in Limited-Resource Settings [Monografía de Internet]. Washington DC, EE. UU.: PAHO; 2013 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <http://bit.ly/3nRrGM3>
102. Otero MJ, directora. Prácticas para mejorar la seguridad 203 de los medicamentos de alto riesgo [Monografía de Internet]. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo y Universidad de Salamanca; 2007 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/ZWa4Pc>.
103. Johnson PE, Dahlman G, Eng K, Garg R, Gottlieb S, Hoffman JM, et al. NCCN Oncology risk evaluation and mitigation strategies white paper: Recommendations

- for stakeholders. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2010; 8(Suppl 7):S7–27. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0135; PMID: 20947724
104. Guardino Solá X. Prólogo. En: Poveda JL, coordinador. *Monografías de farmacia hospitalaria y atención primaria: Medicamentos peligrosos* [Monografía de Internet]. Barcelona, España: Bayer Hispania SL; 2016. p. 6–7 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/tNGnbN>
105. The Hazardous Drug Consensus Group. Consensus Statement on the Handling of Hazardous Drugs: Per USP Chapter [Monografía de Internet]. North Carolina, USA: Hazardous Drug Consensus Statement; 2017 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/2qubr6V>
106. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Systematic reviews in nutrition: standardized methodology. *Br J Nutr*. 2012; 107(Suppl 2):S3–7. DOI: 10.1017/S0007114512001432; PMID: 22591902
107. Health and Safety Executive (HSE). *Biological monitoring in the workplace: A guide to its practical application to chemical exposure* [Monografía de Internet]. 2nd edition. Richmond, Reino Unido: HSE; 1997 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/pTCEk>
108. Bernabeu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñeiro Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp*. 2015;39(6):358–68. DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9689; PMID: 26618380
109. Cervera Peris M, Alonso Roris VM, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz Valero J. Implantación de un sistema mSalud para la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral domiciliaria. *Hosp Domic*. 2017; 28;1(3):129–39. DOI: 10.22585/hospdomic.v1i3.19
110. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous

- drugs: A systematic review. *PloS One*. 2018;13(5):e0197172. DOI: 10.1371/journal.pone.0197172; PMID: 29750798
111. Bernabeu-Martinez MÁ, García Salom P, Burgos San José A, Navarro Ruiz A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Development of the management of the general process of the handling of hazardous drugs in the home hospitalization units. *Hosp Domic*. 2019;3(1):9-23. DOI: 10.22585/hospdomic.v3i1.62
112. Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés M de LA, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo RA. Design and validation of a satisfaction survey with pharmaceutical care received in hospital pharmacy consultation. *Farm Hosp*. 2015;39(3):152-6. DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8366; PMID: 26005890
113. Bonett DG, Wright TA. Sample size requirements for estimating pearson, kendall and spearman correlations. *Psychometrika*. 2000;65(1):23-8. DOI: 10.1007/BF02294183
114. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Stat Med*. 2002;21(9):1331-5. DOI: 10.1002/sim.1108; PMID:12111881
115. Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, Billett AL, Conti-Kalchik T, Harvey BE, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology. *J Oncol Pract*. 2016;12(12):1262-71. DOI: 10.1200/JOP.2016.017905; PMID: 27868581
116. Lepe S, Forcen R, La Torre M, Martínez C, Álvarez MA, Fernández M, et al. Manipulación de medicamentos peligrosos en Servicio de Farmacia [Monografía de Internet]. Valencia, España: Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Conselleria de Sanitat i Salut Pública; 2016. Informe: UCE-HI-02 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/CycZko>

117. Lepe S, Forcen R, La Torre MT, Martínez C, Álvarez MA, Fernández M, et al. Manipulación de medicamentos peligrosos fuera de las Unidades de Farmacia [Monografía de Internet]. Valencia, España: Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Conselleria de Sanitat i Salut Pública; 2016. Informe: UCE-HI-02 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/csCgLi>
118. Tomkins J. Ensuring Health Care Worker Safety When Handling Hazardous Drugs: The Joint Position Statement From the Oncology Nursing Society, the American Society of Clinical Oncology, and the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract.* 2015;11(4):278-9. DOI: 10.1200/JOP.2015.004978; PMID: 26036264
119. Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol Tor Ont.* 2015;22(1):e27-37. DOI: 10.3747/co.21.2151; PMID: 25684994
120. Spark P, Dalton C, Rowland S, Murch C, Glenn M. Procedure for handling of cytotoxics during pregnancy. Gales, Reino Unido: Cardiff an Vale University Health Board; 2015. Report No.: UHB 039 Version 2.
121. Guardino Solá X. NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación [Monografía de Internet]. Madrid, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/tLMkR3>
122. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, Goodin S, DeChristoforo R, Montello CM, et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(8):e6-35. DOI: 10.2146/sp150001; PMID: 25825193
123. The United States Pharmacopeial Convention (USP). General Chapter <795> Pharmaceutical compounding-non sterile preparations [Monograph de Internet]. Rockville, USA: USP; 2014. Informe: Revision Bulletin [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/CHYbq2>

124. Health and Safety Executive (HSE). Safe Handling of cytotoxic drugs in the workplace [Monografía de Internet]. London, United Kingdom: Health and Safety Executive (HSE); 2014 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/PTtDGv>
125. British Columbia Cancer Agency (BCCA). Hazardous Drug Safe Handling Standards [Monograph de Internet]. Vancouver, Canadá: BCCA; 2014. Informe: Policy V-10 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/pfdwuj>
126. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos [Monografía de Internet]. Madrid, España: INSHT; 2014 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/LH1WDo>
127. American Society of Health System Pharmacists (ASHP). ASHP guidelines on compounding sterile preparations. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(2):145-66. DOI: 10.2146/sp140001; PMID: 24375608
128. Alexander M, King J, Bajel A, Doecke C, Fox P, Lingaratnam S, et al. Australian Consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. Intern Med J. 2014;44(10):1018-26. DOI: 10.1111/imj.12564 ; PMID: 25302720
129. Cancer pharmacists group (CPG). Position Statement: Safe handling of monoclonal antibodies in healthcare settings [Monografía de Internet]. Camperdown, Australia: Clinical Oncology Society of Australia (COSA); 2013 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/dbbBnt>
130. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo [Monografía de Internet]. Madrid, España: INSHT; 2013 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/iQ2y38>

131. The Quality Unit, National Health Service (NHS) Scotland. Guidance for the safe delivery of systemic anti-cancer therapy [Monografía de Internet]. Edinburgh, United Kingdom: National Health Service (NHS) of Scotland, Scottish Government; 2012. Informe: CEL 30 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3ZXHudy>
132. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual [monografía de Internet]. 2a edición. Madrid, España: INSHT; 2012 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/76EsqQ>
133. Cohen Gómez E. NTP 929: Ropa de Protección contra productos químicos [Monografía de Internet]. Madrid, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2012. Informe: Nota Técnica de Prevención 929 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/27fZgX>
134. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO--EONS clinical practice guidelines. Eur J Oncol Nurs. 2012;16(5):528-34. DOI: 10.1016/j.ejon.2012.09.004; PMID: 23304728
135. Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS). ASWCS Policy for the Treatment of Extravasation Injury. Bristol, Reino Unido: Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS); 2012.
136. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Dauphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. J Oncol Pract. 2011;7(1):7-12. DOI: 10.1200/JOP.2011.7.1.e7; PMID: 21532802
137. Huber C. The safe handling of hazardous drugs. Am J Nurs. 2010;110(10):61-3. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000389679.57273.c1; PMID: 20881751
138. Cercós Lletí AC, Esteban Mensua MJ, Jiménez Pulido I. Actuación ante derrames de citotóxicos y exposiciones agudas: Procedimiento normalizado de

- trabajo [Monografía de Internet]. España: Fundación Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO); 2010 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/5EHpmg>
139. Chaffee BW, Armitstead JA, Benjamin BE, Cotugno MC, Forrey RA, Hintzen BL, et al. Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: Consensus recommendations. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(18):1545-6. DOI: 10.2146/ajhp100138; PMID: 20811033
 140. Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS) Network Nurse Group. Network Policy for the prescribing, handling and administration of chemotherapy. Bristol, Reino Unido: Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS); 2010 p. 1–24. Informe: version 4.0.a.
 141. Carrington C, Stone L, Koczwara B, Searle C, Siderov J, Stevenson B, et al. The Clinical Oncological Society of Australia (COSA) guidelines for the safe prescribing, dispensing and administration of cancer chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010;6(3):220-37. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2010.01321.x; PMID: 20887505
 142. Russi M, Buchta WG, Swift M, Budnick LD, Hodgson MJ, Berube D, et al. Guidance for Occupational Health Services in Medical Centers. *J Occup Environ Med.* 2009;51(11):1e-18e. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181bb0d7c; PMID: 19858746
 143. Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, LeFebvre KB, Cummings C, Galioto M, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Oncol Nurs Forum.* 2009;36(6):651-8. DOI: 10.1188/09.ONF.651-658; PMID: 19887353
 144. Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHo). Standards of Practice for Oncology Pharmacy in Canada. Vancouver, Canada: CAPHo; 2009. Informe: versión 2.
 145. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición

- durante el trabajo a agentes cancerígenos y mutágenos [Monografía de Internet]. Madrid, España: INSHT; 2009 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/VPudgZ>
146. Shulman LN, Miller RS, Ambinder EP, Yu PP, Cox JV. Principles of Safe Practice Using an Oncology EHR System for Chemotherapy Ordering, Preparation, and Administration, Part 1 of 2. *J Oncol Pract.* 2008;4(4):203-6. DOI: 10.1200/JOP.0847501; PMID: 29447501
147. Shulman LN, Miller RS, Ambinder EP, Yu PP, Cox JV. Principles of Safe Practice Using an Oncology EHR System for Chemotherapy Ordering, Preparation, and Administration, Part 2 of 2. *J Oncol Pract.* 2008;4(5):254-7. DOI: .1200/JOP.0857501; PMID: 29452528
148. Connor TH, Reed LD, Polovich M, McDiarmid MA, Leone M, Power L, et al. Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs [Monograph de Internet]. Cincinnati, USA: NIOSH, Department of Health and Human Services (DHHS); 2008. Informe: 2009– 106 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/TJLrwD>
149. European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). Recommendations for transport of highly potent drugs [monografía de Internet]. Hamburgo, Alemania: European Society of Oncology Pharmacy (ESOP); 2008 [citado el 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/qSM122>
150. Wengström Y, Margulies A, (European Oncology Nursing Society Task Force). European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12(4):357-61. DOI: 10.1016/j.ejon.2008.07.003; PMID: 18765210
151. The United States Pharmacopeial Convention (USP). General Chapter <797> Pharmaceutical compounding-sterile preparations. Rockville, USA: USP; 2008. Informe: USP 31-NF 26.
152. Ohio Nurses Association. Administration of i.v. chemotherapy & biotherapy agents. *Ohio Nurses Rev.* febrero de 2008;83(1):6-7. PMID: 18410049

153. Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) Committee of Specialty Practice in Cancer Services. SHPA Standards of Practice for the Transportation of Cytotoxic Drugs from Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res.* 2007;37(3):234-5. DOI: 10.1002/j.2055-2335.2007.tb00753.x.
154. Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) Committee of Specialty Practice in Cancer Services. SHPA Standards of Practice for the Provision of Oral Chemotherapy for the Treatment of Cancer. *J Pharm Pract Res.* 2007;37(2):149-52. DOI: 10.1002/j.2055-377 2335.2007.tb00044.x
155. Vulto G, Stoner N, Balásová H, Cercós AC, Hoppe-Tichy T, Vinent Genestar JL, et al. Guidance on the pharmacy handling of gene medicines. *Eur J Hosp Pharm.* 2007;13:29-39.
156. Adams L, Doherty J, Farrer K, Galletly C, Gent P, Healy S, et al. Guidelines for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy in Grampian, Orkney and Shetland. Aberdeen, United Kingdom: NHS Grampian; 2006. Informe: GUH/CCG/GUI/0001.
157. Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) Committee of Specialty Practice in Oncology. SHPA Standards of Practice for the Safe Handling of Cytotoxic Drugs in Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res.* 2005;35(1):44-52. DOI: 10.1002/j.2055-3962335.2007.tb00753.x
158. Sanz-Valero J, Tomás-Casterá V, Tomás-Gorriz V. Bibliometric study of the production and use of the *Farmacia Hospitalaria* journal (2004-2012). *Farm Hosp.* 2014;38(1):1-8. DOI: 10.7399/FH; PMID: 24483853
159. Tomás-Casterá V, Sanz-Valero J, Juan-Quilis V. Bibliometric analysis of the scientific production and consumption on nutrition journals indexed in scielo network. *Nutr Hosp.* 2013;28(3):969-70. DOI: 10.3305/nh.2013.28.3.6463; PMID: 23848128
160. Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Análisis bibliométrico de la producción científica, indizada en MEDLINE, sobre los servicios de salud proporcionados por

- las unidades de hospitalización a domicilio. *Hosp Domic.* 2017;1(1):21. DOI: 10.22585/hospdomic.v1i1.3
161. Hon CY, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe. *Saf Health Work.* 2014;5(4):169-74. DOI: 10.1016/j.shaw.2014.06.001; PMID: 25516807
162. Mathias PI, MacKenzie BA, Toennis CA, Connor TH. Survey of guidelines and current practices for safe handling of antineoplastic and other hazardous drugs used in 24 countries. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(1):148-62. DOI: 10.1177/1078155217726160; PMID: 28841099
163. Cass Y, Connor TH, Tabachnik A. Safe handling of oral antineoplastic medications: Focus on targeted therapeutics in the home setting. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;0(0):1-29. DOI: 10.1177/1078155216637217; PMID: 27009803
164. Massa Domínguez B. La hospitalización a domicilio en el siglo XXI. *Hosp Domic.* 2017;1(1):7. DOI: 10.22585/hospdomic.v1i1.8
165. Kaestli LZ, Fonzo-Christe C, Bonfillon C, Desmeules J, Bonnabry P. Development of a standardised method to recommend protective measures to handle hazardous drugs in hospitals. *Eur J Hosp Pharm.* 2013;20(2):100-5. DOI:10.1136/ejhpharm-2012-000222
166. García-Alcántara, Perelló Alomar C, Moreno Centeno, Modamio P, Delgado Sánchez O, Mariño EL. Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia. *Farm Hosp.* 2017;41(2):257-69. DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10689 PMID: 28236800
167. Power LA, Polovich M. Safe Handling of Hazardous Drugs: reviewing Standards for Worker Protection. *Pharm Pract News.* 2016; 16(Special Edition):23–36.
168. Lucas M, Connor T. Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures. *The Synergist.* 2015; (1): 22-6.

169. Vyas N., Yiannakis D., Turner A., Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2014;20(4):278-87. DOI: 10.1177/1078155213498630; PMID: 23975555
170. Garate-Echenique L, coordinadora. Sistemas cerrados versus abiertos para la preparación y administración de fármacos citostáticos y biopeligrosos (Grupo 1 NIOSH): Análisis de la evidencia científica, costes y requisitos organizativos. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud, Gobierno Vasco; 2019. Informe.: Informe Osteba D-19-01.
171. Besheer A, Mahler HC, Matter-Schwald A, Barrenechea SM, Vogt M, Chalus P, et al. Evaluation of Different Quality-Relevant Aspects of Closed System Transfer Devices (CSTDs). *Pharm Res*. 2020;37(4):81. DOI: 10.1007/s11095-020-02784-1; PMID: 32274594
172. Costero A, Ortuño M, Benavent A, Añon E. Evaluación del reflujo en los sistemas cerrados de administración intravenosa de medicamentos peligrosos. *Rev Toxicol*. 2018;35:18-21.
173. Domingo-Pueyo A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Disorders induced by direct occupational exposure to noise: Systematic review. *Noise Health*. 2016;18(84):229.
174. Domingo-Pueyo A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Effects of occupational exposure to chromium and its compounds: a systematic review. *Arch Prev Riesgos Laborales*. 2014;17(3):142-53. DOI: 10.12961/aprl.2014.17.3.03; PMID: 25022532
175. Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, Dwan K, Kramer S, Green S, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomized trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):MR000035. DOI: 10.1002/14651858.MR000035.pub2; PMID: 25271098

176. Sanz-Valero J. Estudio bibliométrico de producción y consumo de la revista Farmacia Hospitalaria (2004-2012). Farm Hosp. 2014;(1):1-8. DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1153; PMID: 24483853
177. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Bonnes pratiques de préparation [Monografía de Internet]. Saint-Denis, Francia: AFSSAPS; 2007 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/6RjJDR>.
178. Groupe de travail Group of Evaluation and Research for Protection Areas under Control (GERPAC) - EUROPHARMAT. Guide de Recommandations de Dispositifs Médicaux. Préparation & Administration des Médicaments à risque pour le personnel et l'environnement [Monografía de Internet]. Toulouse, Francia: Groupe de travail GERAPC-EUROPHARMAT; 2007 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/qTYKfN>
179. Ausschuss für Gefahrstoffe—AGS-Geschäftsführung—Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 525 Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung [Monografía de Internet]. Alemania: BAuA; 2014 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/T44mXf>
180. Greco G, Giori M, Quarisa R. Manipolazione dei farmaci antitumorali [monograph on the Internet]. Quesiti Clinico-Assistenziali. 2009; 1(11):1–15 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/2N9BPG>
181. Anzidei P, Barra MI, Belliato R, Bergamasco S, Brusco A, Capussotto C, et al. La sicurezza in ospedale: strumenti di valutazione e gestione del rischio [Monografía de Internet]. Roma, Italia: Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro e le malattie professionali (INAIL)-Contarp; 2012 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/4G7yKy>
182. Ministero della Sanità. Dipartimento della Prevenzione. Commissione Oncologica Nazionale. PROV-VEDIMENTO 5 agosto 1999—Documento di linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali

- in ambiente sanitario (Repertorio atti. n. 376) [Monografía de Internet]. Gazzetta Ufficiale 1999;236 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/gSQKVC>
183. Sousa Rodríguez E, Tanarro Gozalo C, Bemaola Alonso M, Tejedor Traspaderne JN. Aplicación de métodos simplificados de evaluación del riesgo químico con efectos para la salud. 2008;28(50):28-39.
184. Alonso Rorís VM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM, Sanz-Valero J. Towards a Mobile-Based Platform for Traceability Control and Hazard Analysis in the Context of Parenteral Nutrition: Description of a Framework and a Prototype App. JMIR Res Protoc. 2016;5(2):e57. DOI: 10.2196/resprot.4907; PMID: 27269189
185. Cervera Peris M, Alonso Rorís VM, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo L, Wanden- Berghe C, Sanz-Valero J. Management of the General Process of Parenteral Nutrition Using mHealth Technologies: Evaluation and Validation Study. JMIR MHealth UHealth. 2018;6(4):e79. DOI: 10.2196/mhealth.9896; PMID: 29615389
186. International Organization for Standardization (ISO). ISO 9001:2015 Quality management systems – Requirements [Monografía en Internet]. Ginebra, Suiza: ISO; 2015 [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3ZWO9of>



9. AGRADECIMIENTOS

Llevar a cabo un proyecto de la envergadura de una tesis doctoral a la vez que se es madre de dos niños, se oposita y se trabaja como farmacéutica de hospital constituye un auténtico reto que solo ha sido posible superar con la ayuda, los consejos, la paciencia y los ánimos de las personas más cercanas de mi vida. Todas y cada una de las páginas de este trabajo están dedicadas a vosotros.

Al Dr. Javier Sanz Valero, director de esta tesis. Siempre he sentido que, a pesar de las vicisitudes de la vida, soy tremendamente afortunada. Y Javier es una prueba de ello. La vida me puso un día delante al mejor de los directores de tesis que se pueden tener. Gracias por ser mi maestro, mi mentor, mi amigo. No sólo has hecho posible que lleve a cabo este trabajo, además me has enseñado, con paciencia y con tesón, a investigar. Me has dado alas para volar y te doy las gracias por haber estado, y seguir estando, de forma inmediata, cada vez que te necesito. No todos los directores son así.

A la Dra. Carmina Wanden-Berghe, por la paciencia, mesura y dedicación con la que ha sabido codirigir este trabajo, por toda la dedicación prestada y por el apoyo que he recibido en todo momento.

Al Dr. Pedro García Salom, por su compromiso con este proyecto. Estoy convencida de que sin sus conocimientos la calidad y exactitud técnica de este trabajo no hubiesen sido posible.

A mi madre, por decirme siempre que yo puedo, y a mi padre, por enseñarme desde niña el valor del esfuerzo para conseguir las metas que nos proponemos. Sin vosotros y vuestra ayuda, todo hubiese sido más complicado, así que aprovecho para recordaros que cada uno de mis éxitos, es vuestro también.

A mi hermana Sonia, pues a pesar de la distancia, sé que estás siempre a mi lado y eres un apoyo fundamental en mi vida.

A mis hijos, Carlos y Marc, por cuidarme tanto a pesar de ser tan pequeños, y por tener tanta paciencia para esperar, tarde tras tarde, que su mamá acabase su tesis para

poder estar con ellos. Aunque no saben muy bien qué hago, conocen con exactitud la palabra “tesis” y tienen claro que de mayores lo que no quieren ser es farmacéutico de hospital, porque estudiamos demasiado.

A Amparo, por cogerme de la mano y empujarme a continuar en esta última fase de mi tesis, cuando más cansada me sentía.

A Bea, Helen, Lore y Paula, mis amigas del alma, mi oasis en el desierto. Por acompañarme, apoyarme y sufrirme, una vez más y también, a lo largo de este proyecto.

Y por supuesto, y especialmente, a Adolfo, *sempiterno*, por aparecer en mi vida.



10. ANEXOS

PUBLICACIONES QUE CONFORMAN EL COMPENDIO



RESEARCH ARTICLE

Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review

Mari A. Bernabeu-Martínez¹, Mateo Ramos Merino², Juan M. Santos Gago², Luis M. Álvarez Sabucedo², Carmina Wanden-Berghe³, Javier Sanz-Valero^{1*}

1 Department of Public Health and History of Science, School of Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain, **2** Department of Telematics Engineering, Telecommunication Engineering School of the University of Vigo, Vigo, Spain, **3** Health and Biomedical Research Institute of Alicante, University General Hospital of Alicante, Alicante, Spain

* jsanz@umh.es



Abstract

Objective

To review the scientific literature related to the safe handling of hazardous drugs (HDs).

Method

Critical analysis of works retrieved from MEDLINE, the Cochrane Library, Scopus, CINHALL, Web of Science and LILACS using the terms "Hazardous Substances", "Antineoplastic Agents" and "Cytostatic Agents", applying "Humans" and "Guidelines" as filters. Date of search: January 2017.

Results

In total, 1100 references were retrieved, and from those, 61 documents were selected based on the inclusion and exclusion criteria: 24 (39.3%) documents related to recommendations about HDs; 27 (44.3%) about antineoplastic agents, and 10 (33.3%) about other types of substances (monoclonal antibodies, gene medicine and other chemical and biological agents). In 14 (23.3%) guides, all the stages in the manipulation process involving a risk due to exposure were considered. Only one guide addressed all stages of the handling process of HDs (including stages with and without the risk of exposure). The most described stages were drug preparation (41 guides, 67.2%), staff training and/or patient education (38 guides, 62.3%), and administration (37 guides, 60.7%). No standardized informatics system was found that ensured quality management, traceability and minimization of the risks associated with these drugs.

Conclusions

Most of the analysed guidelines limit their recommendations to the manipulation of antineoplastics. The most frequently described activities were preparation, training, and administration. It would be convenient to apply ICTs (Information and Communications Technologies) to manage processes involving HDs in a more complete and simpler fashion.

OPEN ACCESS

Citation: Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J (2018) Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. PLoS ONE 13(5): e0197172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172>

Editor: Aamir Ahmad, University of South Alabama Mitchell Cancer Institute, UNITED STATES

Received: September 28, 2017

Accepted: April 27, 2018

Published: May 11, 2018

Copyright: © 2018 Bernabeu-Martínez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work has been partially funded by the Instituto de Salud Carlos III (Spain) under project PI16/00788 (CWB, MABM, LAS, JSV), and by the European Regional Development Fund "A way of making Europe."

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

The toxic properties of cytostatic drugs have been well known since the 1940s when they began to be used in the oncological field [1]. However, it took nearly four decades before Falck et al. [2] published the first paper describing an increase in mutagenicity in nurses working with cytostatic drugs, demonstrating for the first time the potential occupational risk involved in the manipulation of these medicines. The publication of a series of subsequent studies [3–6], whose results pointed to the possible relationship between occupational exposure to cytostatics and the increase of various health effects, was key for different government organizations and scientific societies to establish the first guidelines for the safe handling of this type of medication. In 1981, the Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) published the first guide for the safe management of cytostatic medicines [7], and four years later, their North American colleagues followed suit [8, 9].

The concept of a "hazardous drug" (HD), which until then was exclusively associated with cytostatic drugs, was introduced in 1990 by the American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) [10] and adopted in 2004 by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). This led to the current and internationally accepted definition: any medicinal product that presents in humans one or more of the following hazard criteria: carcinogenicity, teratogenicity or other developmental toxicity, reproductive toxicity, low dose organ toxicity, genotoxicity or drugs with a similar structure or toxicity profile to other dangerous drugs [11].

Later, in 2014, the NIOSH classified HDs into three groups [12]: antineoplastic drugs; non-antineoplastic drugs that meet at least one criterion of danger; and drugs that present a risk to the reproductive process and which may affect men and women who are attempting to conceive actively and to pregnant or lactating women, but do not pose any risk to the rest of the population.

Hazardous drugs, specifically the subgroup of antineoplastic drugs, have been described as the greatest chemical hazard present in the health field and one of the most dangerous chemical agents ever developed [13].

Organizations focused on occupational safety, such as the Joint Commission [14], the Occupational and Safety and Health Administration (OSHA) [15], the Pan American Health Organization (PAHO) [16] and the European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) [17], are paying increasing attention to recommendations and strategies for improving safety regarding HDs.

Importantly, given the complexity and interdisciplinary nature of HD manipulation, these processes are particularly error prone. This fact, in addition to the inherent hazards already described, leads us to consider HD as a high-risk therapy that can pose serious risks for both the patient and the involved professionals [18,19].

Therefore, it is essential to standardize these processes because when a protocol correctly implements clinical guidelines, the variability is reduced. This leads to improved quality and minimized risks associated with this type of medication [20].

However, despite efforts made over the past four decades at the international level to establish guidelines to ensure the safe use of HDs, there are currently no globally harmonized standards for the prevention of HD exposure [13], and the ever-worrisome problem is far from being solved [13,21].

For all the reasons abovementioned, it seems mandatory to achieve an updated revision of the main recommendations and/or standards related to the manipulation of HDs. To achieve a standardized model to handling HDs, the main stages involved in proper HD manipulation must be identified, as should preventive measures that can be applied to avoid occupational exposure to HDs. Therefore, the objective of this work was to review the scientific literature on the safe handling of HDs.

Materials and methods

Design

A descriptive cross-sectional study and critical analysis of the works recovered through systematic techniques was conducted.

Sources of data collection

The data were retrieved from direct query and access, on the Internet, from the following bibliographic databases in the field of health sciences: MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, Scopus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINHAL), Web of Science (ISI-Institute for Scientific Information) and LILACS.

Information processing

To define the search terms, the Medical Subject Headings (MeSH), a *thesaurus* developed by the U.S. National Library of Medicine, was used. The MeSH descriptors "Antineoplastic Agents", "Hazardous Substances" and "Cytostatic Agents" were considered suitable. Likewise, these terms were used to query the database using the title and abstract field (Title/Abstract).

The main search strategy was created for its usage in the MEDLINE database, via PubMed, using the filters "Humans" and "Guidelines", [S1 File](#).

The search was restricted to results from September 2004 (date of the first NIOSH alert, which establishes the current internationally accepted definition of HD) until January 2017 (moment of the last update). This strategy was adapted to the particular features of other databases considered.

Additionally, a search using a complementary strategy was conducted to reduce the possibility of publication bias by searching the reference lists of relevant guidelines. Furthermore, experts in the domain were contacted to avoid issues regarding possible grey literature (materials and research produced by organizations outside of the traditional commercial or academic publishing and distribution channels).

Inclusion and exclusion criteria

The records were subsequently screened according to the a priori inclusion and exclusion criteria shown in [Fig 1](#).

Inclusion criteria (I). Articles that dealt with the HD handling process (I1) and were published in English or Spanish (I2). Additionally, the full text of the document should be accessible (I3). Only one version of each document was included (R). The same criterion was applied to those documents that were duplicated (I4).

Exclusion criteria (E). Documents whose scope of application was not health (E1) and all those published by local institutions (E2). Moreover, works were excluded that could not be considered guidelines (E3) according to the definition by MeSH (i.e., a set of statements, directions, or principles presenting current or future rules or policies. Guidelines may be developed by government agencies at any level, institutions, organizations such as professional societies or governing boards, or by the convening of expert panels). It must be noted that many guidelines are presented to the reader as recommendations although they fit in the former definition by MeSH.

Final selection of articles

The selection of relevant articles was performed independently by two authors: MBM and JSV. To validate the inclusion of the studies, the assessment of concordance between these authors

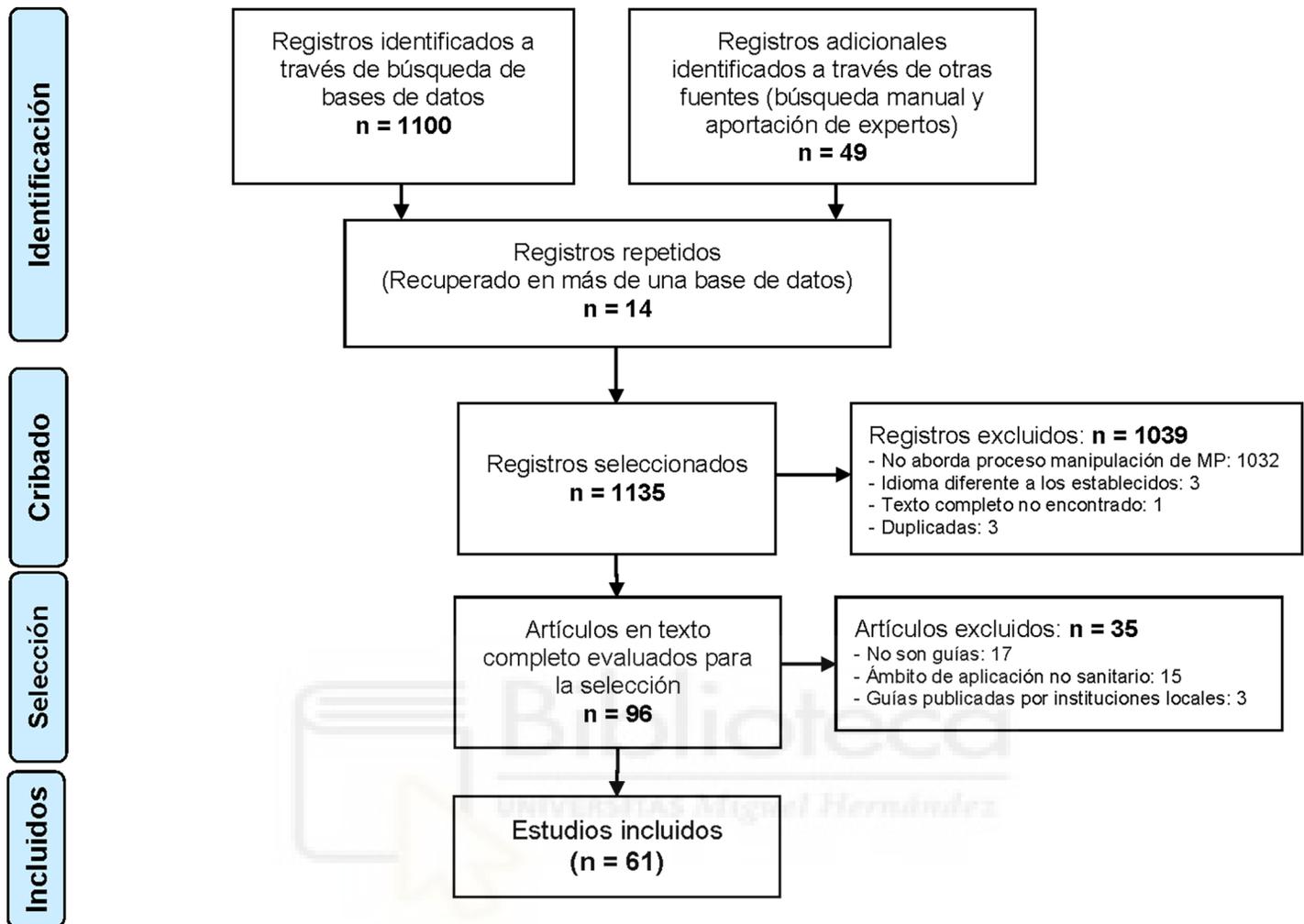


Fig 1. Identification and selection of studies.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172.g001>

(Kappa index) should be higher than 80% [22]. Whenever this condition was not met, the possible discordances were solved by consulting the author CWB and subsequent consensus among all the authors.

Data extraction

The continuous control of the validity of the data was ensured using double tables that allowed detection and corrections of errors by means of new queries to the original data. The Burton-Kebler half-period (the median age) and the Price Index (percentage of the articles published in the last 5 years) were calculated to determine the actuality of the articles.

The chosen documents were classified to systematize and facilitate the understanding of the results and were collected in a table showing the most relevant information from each work. In particular, the following variables were included [Table 1]: first author of the bibliographical reference and year of publication, country, institution or organization that developed the guide, type of institution (governmental, non-governmental, or professional), type of hazardous substance being addressed (HD (based on the NIOSH 2004 alert), antineoplastic (refers to

Table 1. Description of the articles selected for review.

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
Neuss <i>et al.</i> , 2017 [24]	USA	ASCO/ONS	Professional	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), patient care. Stage b: training, documentation. Stage c: prescription.
OSHA, 2016 [15]	USA	OSHA	Governmental	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, transport, drug preparation, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care. stage b: training, medical surveillance, documentation, biological and environmental monitoring.
Connor <i>et al.</i> , 2016 [25]	USA	NIOSH	Governmental	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, administration, waste management, cleaning procedures, patient care, accidental exposure and spill control.
Poveda <i>et al.</i> , 2016 [26]	Spain	SEFH	Professional	Spanish	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, patient care, accidental exposure and spill control; stage b: training, medical surveillance, documentation, drug selection.
Delgado <i>et al.</i> , 2016 [27]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: drug preparation, administration.
Lepe <i>et al.</i> , 2016 [28]	Spain	Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, GV	Governmental	Spanish	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: drug preparation, transport, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control; stage b: training.
Lepe <i>et al.</i> , 2016 [29]	Spain	Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana	Governmental	Spanish	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control; stage b: training.
García Salom <i>et al.</i> , 2016 [30]	Spain	Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana	Governmental	Spanish	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage and drug preparation (facilities).

(Continued)

Table 1. (Continued)

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
USP Convention, 2016 [31]	USA	USP	Governmental	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control; stage b: training, medical surveillance, documentation, biological monitoring.
Erce <i>et al.</i> , 2016 [13]	Belgium	Parlamento Europeo	Governmental	English	Antineoplastic drugs and other hazardous drugs	Healthcare centres	General
Tomkins, 2015 [32]	USA	ONS, ASCO, HOPA	Professional	English	Hazardous drugs	Healthcare centres and home setting	General
Easty <i>et al.</i> , 2015 [33]	Canada	CCO	Governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, environmental monitoring, drug selection.
Spark <i>et al.</i> , 2015 [34]	United Kingdom	Cardiff and Vale University Health Board, Gales	Governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), waste management, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training; stage c: prescription, validation.
Guardino, 2015 [35]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: drug preparation; stage b: training.
Poveda <i>et al.</i> , 2015 [36]	Spain	Grupo español de consenso	Professional	Spanish	Hazardous drugs	Healthcare centres	General
Goldspiel <i>et al.</i> , 2015 [37]	USA	ASHP	Professional	English	Antineoplastic drugs and biotherapy agents	Regulatory agencies, manufacturers, healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, documentation, drug selection; stage c: prescription, validation, patient monitoring, manufacturing.
USP Convention, 2014 [79]	USA	USP	Governmental	English	Non-sterile drug preparations, including hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, waste management; stage b: documentation, training; stage c: validation.

(Continued)

Table 1. (Continued)

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
Health and Safety Executive, 2014 [38]	United Kingdom	HSE	Governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres, home setting and veterinary clinics	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation, biological and environmental monitoring.
British Columbia Cancer Agency, 2014 [39]	Canada	BCCA	Governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation.
Arce <i>et al.</i> , 2014 [40]	Spain	AMMTAS	Professional	Spanish	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation; stage c: validation.
Casaus <i>et al.</i> , 2014 [41]	Spain	MSSI	Governmental	Spanish	Drugs coHounded at the Hospital Pharmacy Services	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, waste management, cleaning procedures; stage b: training, documentation.
INSHT, 2014 [42]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Biologic agents	Any workplace in which biological agents are handled, including healthcare centres	General
ASHP, 2014 [43]	USA	ASHP	Professional	English	Sterile drug preparations, including hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control; stage b: training, medical surveillance, documentation.
Alexander <i>et al.</i> , 2014 [44]	Australia	WCMICS	Governmental	English	Monoclonal antibodies	Healthcare centres	Stage a: drug preparation, transport, administration, waste management, accidental exposure and spill control; stage b: training.
Siderov, Jim, 2013 [45]	Australia	COSA/CPG	Professional	English	Monoclonal antibodies	Healthcare centres	Stage a: drug preparation, administration, waste management, cleaning procedures.

(Continued)

Table 1. (Continued)

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
PAHO, 2013 [16]	USA	PAHO-WHO	Non-governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation.
INSHT, 2013 [46]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Chemical agents	Any workplace in which chemicals are handled, including healthcare centres	General
ESOP, 2013 [47]	Germany	ESOP	Professional	English	Antineoplastic drugs	Manufacturers, healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation, biological monitoring; stage c: manufacturing, prescription, validation, patient monitoring.
The Quality Unit, NHS Scotland, 2012 [48]	United Kingdom	The Scottish Government	Governmental	English	SACT**	Healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, documentation; stage c: prescription, validation, patient monitoring.
INSHT, 2012 [49]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Hazardous agents	Any workplace in which individual protection is necessary	General
Cohen, 2012 [50]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Chemical agents	Any workplace in which chemicals are handled	General
Braun <i>et al.</i> , 2012 [14]	USA	The Joint Commission	Non-governmental	English	Hazardous substances	Healthcare centres	General
Pérez <i>et al.</i> , 2012 [51]	Switzerland	ESMO/EONS	Professional	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: extravasation (as a complication of administration); stage b: documentation; stage c: patient monitoring.
ASWCS, 2012 [52]	United Kingdom	ASWCS	Governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: extravasation (as a complication of administration); stage b: training, documentation.

(Continued)

Table 1. (Continued)

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
Goodin <i>et al.</i> , 2011 [53]	International	Panel Internacional de farmacéuticos	Professional	English	Oral antineoplastic drugs	Manufacturers, distributors, healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training; stage c: manufacturing, prescription.
Huber, 2010 [54]	USA	The Pennsylvania Patient Safety Authority	Governmental	English	Hazardous drugs	Healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care.
Cercós <i>et al.</i> , 2010 [55]	Spain	GEDEFO	Professional	Spanish	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: accidental exposure and spill control; stage b: documentation.
Chaffee <i>et al.</i> , 2010 [56]	USA	ASHP/UHC Pharmacy Council	Professional	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation.
ASWCS Network Nurse Group, 2010 [57]	United Kingdom	ASWCS	Governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), waste management, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, documentation; stage c: prescription, validation.
Carrington <i>et al.</i> , 2010 [58]	Australia	COSA	Professional	English	Antineoplastic drugs and targeted therapy	Healthcare centres and home setting	Stage a: drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), patient care; stage b: training, documentation; stage c: prescription, validation, patient monitoring.
Russi <i>et al.</i> , 2009 [59]	USA	ACOEM	Professional	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	General
Jacobson <i>et al.</i> , 2009 [60]	USA	ASCO/ONS	Professional	English	Antineoplastic drugs	Home setting	Stage a: drug preparation, administration, extravasation (as a complication of administration); stage b: training, documentation; stage c: prescription, validation, patient monitoring.

(Continued)

Table 1. (Continued)

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
CAPhO, 2009 [61]	Canada	CAPhO	Professional	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control; stage b: training, documentation; stage c: validation, patient monitoring.
INSHT, 2009 [62]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Carcinogen or mutagen agents	Any workplace in which carcinogens or mutagens are handled	General
Shulman <i>et al.</i> , 2008 [63,64]	USA	ASCO	Professional	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres and home setting	Stage a: drug preparation, administration; stage b: documentation; stage c: prescription.
Gallant <i>et al.</i> , 2008 [65]	Canada	ASSTSAS	Professional	English	Hazardous drugs	Healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation (as a complication of administration), waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, environmental and biological monitoring.
Connor <i>et al.</i> , 2008 [66]	USA	NIOSH	Governmental	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	General
ESOP, 2008 [67]	Germany	ESOP	Professional	English	Highly potent drugs	Healthcare centres and manufacturers	Stage a: transport.
Wengström <i>et al.</i> , 2008 [68]	Switzerland	EONS	Professional	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres and home setting	Stage a: extravasation (as a complication of administration); stage b: documentation
USP, 2008 [69]	USA	USP	Governmental	English	Sterile drug preparations	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, cleaning procedures; stage b: training, documentation, environmental monitoring; stage c: validation, patient monitoring, and sterilization.
Ohio Nurses Association, 2008 [70]	USA	ONA	Professional	English	Antineoplastic drugs and biologic agents	Healthcare centres and home setting	Stage a: administration; stage b: documentation.
SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services, 2007 [71]	Australia	SHPA	Professional	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: transport, waste management; stage b: training, documentation.
SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services, 2007 [72]	Australia	SHPA	Professional	English	Oral antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management; stage b: training, documentation; stage c: validation.

(Continued)

Table 1. (Continued)

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
Vulto <i>et al.</i> , 2007 [73]	Europe	EAHP	Professional	English	Gene medicine	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation.
Otero, 2007 [18]	Spain	MSC- USAL	Governmental	Spanish	High-risk medications	Healthcare centres	General
Connor <i>et al.</i> , 2007 [74]	International	ISOPP	Professional	English	Hazardous drugs	Manufacturers, healthcare centres and home setting	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance, documentation, environmental monitoring, drug selection; stage c: validation, manufacturing.
Guardino <i>et al.</i> , 2006 [75]	Spain	INSHT	Governmental	Spanish	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance.
ASHP, 2006 [76]	USA	ASHP	Professional	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control; stage b: training, medical surveillance.
Lymm <i>et al.</i> , 2005 [77]	United Kingdom	NHS Grampian	Governmental	English	Antineoplastic drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, extravasation, waste management, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training; stage c: prescription, validation.
SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services, 2005 [78]	Australia	SHPA	Professional	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control; stage b: training, medical surveillance, documentation.

(Continued)

Table 1. (Continued)

Article	Country	Institution*	Institution type	Language	Type of hazardous substance	Scope	Control stages
Burrougs <i>et al.</i> , 2004 [11]	USA	NIOSH	Governmental	English	Hazardous drugs	Healthcare centres	Stage a: receiving and storage, drug preparation, transport, administration, waste management, cleaning procedures, accidental exposure and spill control, patient care; stage b: training, medical surveillance.

* Institutions: ACOEM American College of Occupational and Environmental Medicine; AMMTAS Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario; ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASCO/ONS American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society; ASHP American Society of Health-System Pharmacists; ASSTSAS Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales; ASWCS Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services, United Kingdom; BCCA British Columbia Cancer Agency; CAPHO Canadian Association of Pharmacy in Oncology; CCO: Cancer Care Ontario; COSA Clinical Oncology Society of Australia; COSA/CPG Clinical Oncology Society of Australia/Cancer Pharmacists Group; EAHP European Association of Hospital Pharmacists; ESMO European Society for Medical Oncology; EONS: European Oncology Nursing Society; ESOP European Society of Oncology Pharmacy; GEDEFO Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica; HOPA Hematology/Oncology Pharmacy Association; HSE Health and Safety Executive, United Kingdom; INSHT Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; ISOPP International Society of Oncology Pharmacy Practitioners; MSSI Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; MSC-USAL Ministerio de Sanidad y Consumo-Universidad de Salamanca; NHS National Health System; NIOSH National Institute for Occupational Safety and Health; ONA Ohio Nurses Association; ONS Oncology Nursing Society; OSHA Occupational and Safety and Health Administration; PAHO Pan American Health Organization; SEFH Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; SHPA Society of Hospital Pharmacists of Australia; UHC University Health system Consortium; USP The U.S. Pharmacopeia Convention; WCMICS Western and Central Melbourne Integrated Cancer Service.

**SACT: Systemic anticancer therapy.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172.t001>

anticancer drugs) and other substances), scope (institution or place where HD is applied), and stages of the process being controlled:

1. Stages with risk of exposure: reception and storage, drug preparation, transportation and distribution, administration, extravasation, patient care (excreta handling, body fluids, and linen), waste management, procedures in case of spill or accidental exposure, and cleaning procedures.
2. Stages without risk of exposure: selection of medicines and commercial presentations (choice of medicines at the time of purchase, taking into account specific aspects that may affect the safety and health of professionals, patients and the environment, such as robust packaging to prevent breakage, design that minimizes handling, etc.), staff training and/or patient education, documentation, medical surveillance and environmental and/or biological monitoring of hazardous substances, understood as the measurement of chemical substances and their metabolites in exposed workers [23].
3. Complementary stages: prescription, validation, patient monitoring, manufacturing by the industry and sterilization.

Results

Using the search criteria described, 1100 references were retrieved: 735 in MEDLINE, 183 in the Cochrane Library, 137 in Scopus, 3 in CINAHL, 42 in the Web of Science, and 49 provided by experts. No references were obtained from the search performed in the LILACS bibliographic database.

After applying the inclusion and exclusion criteria, reviewing the bibliographic lists, and consulting with experts (Fig 1), 61 documents were selected [11,13–16,18,24–79] (check Table 1).

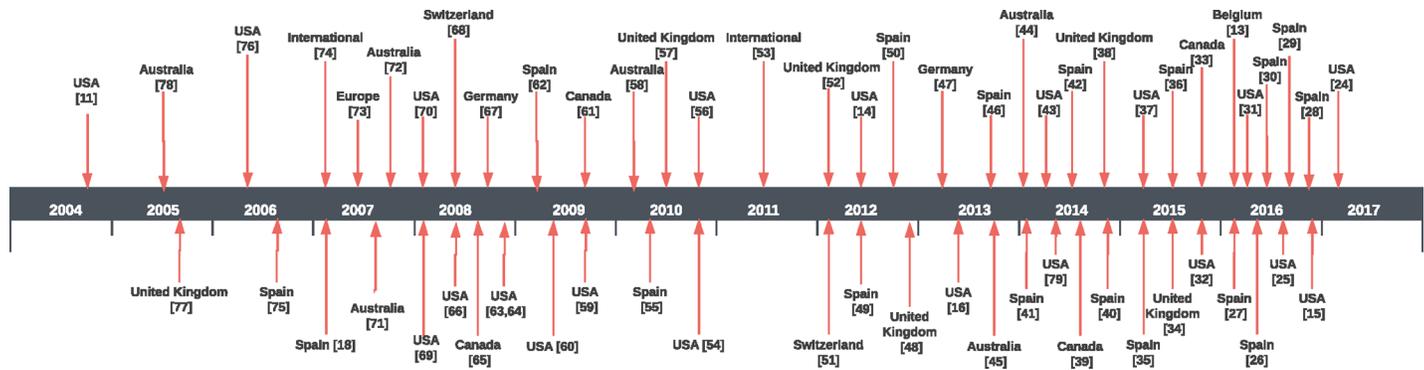


Fig 2. Timeline of guidelines developed.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172.g002>

The Kappa coefficient of the agreement in the selection of articles amongst the evaluators was 98.0% ($p < 0.001$).

The 61 selected articles received an obsolescence rate, according to the Burton-Kebler Index, equal to 5 years, with a Price index of 45.9%.

The documents had been developed in 13 different countries: the USA (20 guidelines, 32.8%) and Spain (17, 27.9%) were largest producers of guides, followed by the United Kingdom (6, 9.8%), Australia (6, 9.8%), Canada (4, 6.6%), Switzerland (2, 3.3%), Germany (2, 3.3%) and Belgium (1, 1.6%). Likewise, other countries such as Sweden, Austria, Malaysia, France and Italy participated jointly in the elaboration of several documents both in the European scope (1, 1.6%) and at the international level (2, 3.3%).

Fig 2 presents the chronological development in a timeline figure to illustrate the sequence and development of guidelines over years and countries.

Regarding the language, 44 of the 61 (72.1%) references retrieved were written in English and 17 were (27.9%) in Spanish.

In relation to institutional affiliation, 36 different organizations were identified: 15 agencies or governmental institutions authored 30 (49.2%) documents, 19 professional societies developed 29 documents (47.5%), and 2 non-governmental agencies published 2 (3.3%) guides; see Table 1.

Scope

Most of the documents (38, 62.3%) focused their recommendations on the handling of hazardous substances in health centres, and 12 (19.5%) took into account the home setting. In 5 (8.2%) documents [42,46,49,50,62], the scope was general (i.e., the application area of the guidelines is not specific but applies to any sector in which such hazardous substances are handled), and 6 (9.8%) guides included, in addition to the health area, recommendations for other sectors, such as the pharmaceutical industry, regulatory agencies and veterinary clinics [37,38,47,53,67,74].

Type of substance

Twenty-four documents approached HD-related recommendations (39.3%) [11,14,15,25–32,36,43,54,56,59,65–67,69,74,76,78,79], whereas 27 studies (44.3%) focused on antineoplastics (specific for anticancer drugs) [13,16,24,33–35,37–40,47,48,51–53,55,57,58,60,61,63,64,68,70–72,75,77]. In addition, 10 guidelines (16.4%) addressed other types of substances, such as

monoclonal antibodies, gene medicine and other chemical and biological agents [18,41,42,44–46,49,50,62,73].

Stages in the management process for dangerous drugs

Amongst all the retrieved guidelines, 14 (23.3%) references considered all the stages of the manipulation process in which there is a risk of exposure (stage a); the extravasation stage was considered a part of the administration stage since it is a complication of this [11,15,16,26,33,38,40,47,48,53,56,65,73,74]. Of these 14 guides, 13 also considered stages in the handling process without risk of exposure: drug selection and commercial presentations [26,33,74], staff training and/or patient education [11,15,16,26,33,38,40,47,48,53,56,65,73,74], documentation [15,16,26,38,40,47,48,56,73,74], medical surveillance [11,15,16,26,33,38,40,47,56,65,73,74] and environmental and/or biological monitoring [15,33,38,47,65,74]. Furthermore, 6 of the 14 references also addressed complementary stages: prescription [47,48,53], validation [40,47,48,61,74], patient monitoring [47,48,61], and manufacturing [47,53,74].

Only one guide, the ISOPP Standards of Practice [74], addressed all stages of the process of handling hazardous substances (stages with and without risk of exposure).

No standardized systems to ensure quality management, traceability of processes, and minimization of risks associated with these drugs were found. There was no mention in the reviewed guidelines of any computerized system to ensure the proper management of the entire HD process.

Twelve (20%) of the selected documents did not include specific stages of the manipulation process. Their content was of a general nature, describing transversal actions that can affect all stages of the process, general prevention measures, and strategies, guidelines or policies to be followed [13,14,18,32,36,42,46,49,50,59,62,66].

The most described stages were elaboration (41 guides, 67.2%), staff training and/or patient education (38 guides, 62.3%), and administration (37 guides, 60.7%). The stages that were less frequently addressed were cleaning and decontamination procedures (26 guidelines, 42.63%), patient care (24 documents, 39.3%), and medical surveillance (18 documents, 29.5%) [Table 2].

Discussion

The high number of retrieved guidelines shows the existing concern regarding exposure to HDs and the safe management of these substances. However, unexpectedly, there was only one international consensus document that tackles the entire process of HD manipulation, and there were no computerized systems recommended to guarantee proper management of the HD process.

This study shows that obsolescence is very present. Half of the recovered guidelines were published in the last 5 years, a larger ratio than other previously published papers in the health sciences and hospital pharmacy environments [80,81]. These results support the high interest that the study of HD management is experiencing in recent years.

It is not surprising that the United States is the place of origin of most guidelines since it is the country with the highest scientific production. It must be borne in mind that eight of the top ten universities in the world are in the USA, which continues to be the world leader in science and innovation [82]. However, European countries as a whole are the promoters of the largest scientific production in this context, a phenomenon previously observed by Hon et al. [83].

Although works from both continents have the same validity, it is important to note that the recommendations contained in documents from the US may not be transferable to Europe, mainly due to differences in the regulatory framework of the different countries. Therefore,

Table 2. Rate of each stage in the selected documents and its classification regarding exposition.

Stage	n°	%	References	Stage type
Receiving and storage	33	54.1	[11,15,16,24–26,30,31,33,34,37–41,43,47,48,53,54,56,57,61,65,69,72–79]	a
Drug preparation	41	67.2	[11,15,16,24–31,33–35,37–41,43–45,47,48,53,56–58,60,61,63–65,69,72–79]	a
Transport	36	59.0	[11,15,16,24,26,28,29,31,33,34,37–41,43,44,47,48,53,54,56–58,61,65,67,69,71–78]	a
Administration	37	60.7	[11,15,16,24–27,29,31,33,34,37–40,44,45,47,48,51–54,56–58,60,61,63–65,68,70,72–75,77]	a
Extravasation	16	26.2	[24,33,34,37,40,47,48,51,52,57,58,60,65,68,74,77]	a
Patient care	24	39.3	[11,15,16,24–26,33,34,37–40,47,48,53,54,56–58,65,73–75,77]	a
Waste management	34	55.7	[11,15,16,25,26,28,29,31,33,34,38–41,43–45,47,48,53,54,56,57,61,65,71–79]	a
Exposure and spill control	31	50.8	[11,15,16,25,26,28,29,31,33,34,37–40,43,44,47,48,53–57,61,65,73–78]	a
Cleaning procedures	26	42.6	[11,15,16,25,26,28,29,31,33,38,40,41,43,45,47,48,53,54,56,61,65,69,73,74,76,78]	a
Drug selection	4	6.6	[26,33,37,74]	b
Personnel training and/or patient education	38	62.3	[11,15,16,24,26,28,29,31,33–35,37–41,43,44,47,48,52,53,56–58,60,61,65,69,71–79]	b
Documentation	30	49.2	[15,16,24,26,31,37–41,43,47,48,51,52,55,56,58,60,61,63,64,68–74,78,79]	b
Medical surveillance	18	29.5	[11,15,16,26,31,33,38–40,43,47,56,65,73–76,78]	b
Environmental and/or biological monitoring	8	13.1	[15,31,33,38,47,65,69,74]	b
Prescription	11	18.0	[24,34,37,47,48,53,57,58,60,63,64,77]	c
Validation	14	23.0	[34,37,40,47,48,57,58,60,61,69,72,74,77,79]	c
Patient monitoring	8	13.1	[37,47,48,51,58,60,61,69]	c
Manufacturing	4	6.6	[37,47,53,74]	c
Sterilization	1	1.6	[69]	c

- (a) Stages with risk of exposure
- (b) Stages without risk of exposure
- (c) Complementary stages

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172.t002>

given the relevance of the issue to workers’ health, more initiatives at an international level should be performed to harmonize standards and unify the legal framework as far as possible.

The English language was chosen for publication in most articles since a different language could have a negative impact on visibility and citability. In addition, the number of English-language journals contained in the considered databases is currently very high [82,84].

The institutional affiliation reflects the commitment of the agencies involved in the HD process. Despite multiple efforts made worldwide to establish standards in the management of MP, the safety of HD manipulation is an unresolved issue, which concerns governments and professional societies worldwide because there is a wide range of variants amongst the different guidelines. This conclusion has already been highlighted by other authors [85]. Proof of this is shown in the recent publication from the European Parliament [13], which reflects the preoccupation of addressing this issue.

It is important to emphasize that professional societies were linked entirely to the health field. Involved governmental agencies depend as much on health administration as on labour administration.

Scope of application

More than one-half of the retrieved documents were targeted exclusively at health centres, and only one-fifth addressed the dangers that might occur at home. With the growing number of oral medications being approved in cancer treatment, the potential for the long-term administration of these drugs to cancer patients is expanding. The use of these drugs at home has the potential to expose family members and caregivers to them, either through direct contact with

the drugs or indirectly by exposure to the parent compounds and/or their active metabolites in contaminated patients' waste [86]. This is relevant since the manipulation of HD in this context requires an adequate strategic plan of intervention, monitoring and tracking.

It is important to keep in mind that exposure to risks for professionals, patients and their relatives may not only occur during the stay in the hospital; these risks also occur when HDs are used at home, where the precaution of the patients and caregivers can be more relaxed [20]. Although hospital infrastructure is no longer necessary in the Hospital at Home (Hospital Home Care Services), patient care remains complex [87].

Type of substance

The different guidelines use a heterogeneous terminology when referring to the types of substances addressed, mainly due to the evolution of the definition of HD. Therefore, it is not surprising that most of the guidelines limit their recommendations to antineoplastic or cytotoxic drugs (both terms commonly used interchangeably in the literature to refer to drugs used in the treatment of cancer [85]). The main reason for this is linked to the fact that the risks associated with its manipulation are clearly defined because they are usually prepared in centralized pharmacy aseptic units.

However, according to the NIOSH definition [11] in 2004 that includes antineoplastic and other non-antineoplastic drugs, and particularly after the later update in 2014 of the NIOSH document [12], in which HDs are classified into three lists, a growing trend in the publication of guidelines tackling the concept of HDs can be noted. These new guidelines use a broader and more inclusive concept of HDs.

Conversely, guidelines addressing drugs widely used in the oncology field were taken into account (monoclonal anti-blockers [44,45], genes medicines [73]), which were not initially considered by NIOSH as HDs and whose manipulation has generated uncertainty and variability in clinical practice.

Likewise, guidelines covering agents that comprise HDs were contemplated since they deal more generally with the handling of dangerous substances (chemical agents [46,50], carcinogenic and/or mutagenic [62], biological agents [42], drugs prepared in pharmacy services [41] and high-risk medications [18]).

Stages in the management process of hazardous drugs

The guidelines were very heterogeneous regarding the stages described, likely because there is no international consensus on the phases that comprise the HD manipulation process. To illustrate this feature, we can note that although European authors consider actions such as staff training and/or patient education, medical surveillance and environmental and/or biological monitoring as stages of the process [26,65,74], their American colleagues consider these actions as administrative controls [88].

In general terms, the most frequently mentioned stages were those classified by the authors as stages with a risk of exposure. This is reasonable because elaboration and administration, along with waste management, are considered by NIOSH as the riskiest phases of the process for staff [11].

Special mention should be made about the stages regarding staff training and/or patient education and documentation, both of which are transversal stages affecting all phases of the process. Even without the risk of exposure, these stages were considered more profusely than other stages without risk of exposure, such as the stages of procedures for cleaning and care of the patient. This shows that both stages are fundamental to guarantee the quality of the HD handling process, in which all steps must be performed by qualified staff [89], following

standard protocols and recording all the operations performed throughout the entire life of the HD. Through this recording, the full traceability of the process and the supervision of all the involved stages is facilitated. In this way, it will be possible to evaluate the system as a whole and to establish to which extent the actions comply with the established standards to indicate the points with a margin for improvement and to prevent hazards.

The verification procedures are necessary to evaluate the efficiency of a process and to ensure that there is an adequate control of all the possibilities of risk [90].

A benefit derived from computer-based systems is the support of repositories for the generated records that allow linking, verifying and evaluating data at any time, guaranteeing excellence in management control and traceability [91, 92]

Just one guide [74] covering all the stages of the HD handling process could be identified. This may have occurred because most recovered guides do not include one or several stages in which there is no risk of exposure. Nevertheless, these stages are not of lesser relevance and should also be addressed.

There was a general lack of environmental and/or biological monitoring in the guidelines. This may be due to the limited existence of analytical methods for the quantification of most HDs, both in biological and environmental samples. Currently, there are standardized methods to measure the concentration of just some anticancer drugs, whereas many others are available only in a research setting [65]. Conversely, in most cases, there are no reference standards for environmental exposure, so the interpretation of the results must be performed with caution, and measures must be taken to reduce exposure "as low as reasonably achievable" (ALARA) [65, 93].

Limitations

This work only took into consideration documents provided in English or in Spanish. This set of languages provides a joint coverage of more than 90% of the existing literature in this area [80–82] and includes coverage of many countries (organizations from many countries publish their documents in both English and their official language). Nevertheless, to ensure the best possible identification of main stages, guides in other languages were also consulted. Thus, guides in French [94,95], German [96] or Italian [97–99] were considered, but, as the reader may note in Table 1, no new stages were identified.

The high rate of non-relevant articles in relation to the final selection made can be considered a possible limitation of this review. This may be due to the lack of descriptors (MeSH) specific to the "hazardous drug" concept. The lack of a specific MeSH term forced us to conduct the MEDLINE search in text format using the title and abstract fields. Moreover, the Web of Science and Scopus databases do not have a thesaurus, so the query must be performed in text format using the title, abstract and keywords field, preventing the use of descriptors. This disturbing "noise" from the retrieval point of view has been previously observed in other systematic reviews [100,101]. Likewise, there was publication bias because most references are part of the grey literature since they are reports produced by institutions of different natures and therefore are not indexed in bibliographic databases with scientific content [102].

Conclusions

Based on the above findings, we can conclude that no standardized informatics system was found to ensure quality management, traceability of processes and minimization of risks associated with these drugs. In the considered guidelines, no mention of computerized systems that guarantee the correct management of the HD process was identified.

From the authors' point of view, it would be convenient to be at the disposal of ICT-based tools that allow a simple and complete configuration of management systems to tackle the prevention of risks associated with HDs. Moreover, further works and specific developments regarding the management and traceability of HDs that allow for their monitoring and evaluation must be generated.

Supporting information

S1 Checklist. PRISMA checklist.

(PDF)

S1 File. MEDLINE (via PubMed) search strategy.

(DOCX)

S1 Certificate. Certificate AMJ.

(PDF)

Author Contributions

Conceptualization: Mari A. Bernabeu-Martínez, Mateo Ramos Merino, Juan M. Santos Gago, Luis M. Álvarez Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Data curation: Mari A. Bernabeu-Martínez, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Formal analysis: Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Funding acquisition: Carmina Wanden-Berghe.

Investigation: Mari A. Bernabeu-Martínez, Mateo Ramos Merino, Luis M. Álvarez Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Methodology: Mari A. Bernabeu-Martínez, Mateo Ramos Merino, Juan M. Santos Gago, Luis M. Álvarez Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Project administration: Luis M. Álvarez Sabucedo.

Supervision: Juan M. Santos Gago, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Validation: Mari A. Bernabeu-Martínez, Mateo Ramos Merino, Juan M. Santos Gago, Luis M. Álvarez Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Writing – original draft: Mari A. Bernabeu-Martínez, Mateo Ramos Merino, Juan M. Santos Gago, Luis M. Álvarez Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

Writing – review & editing: Mari A. Bernabeu-Martínez, Juan M. Santos Gago, Luis M. Álvarez Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero.

References

1. Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta163chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc.* 1946; 132(3):126–32. <https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870380008004> PMID: 20997191
2. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979; 1(8128):1250–1. [https://doi.org/10.1016/S0140-1696736\(79\)91939-1](https://doi.org/10.1016/S0140-1696736(79)91939-1) PMID: 87722
3. Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1980; 6(4):299–301. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2605> PMID: 7233118

4. Waksvik H, Klepp O, Brøgger A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65(7–8):607–10. PMID: [7248981](#)
5. Anderson RW, Puckett WH Jr, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1982; 39(11):1881–7. PMID: [6756133](#)
6. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health.* 1984; 10(2):71–4. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2355> PMID: [6382593](#)
7. Guidelines for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments and hospital wards. *Hosp Pharm.* 1981; 16(1):17–20. PMID: [10249749](#)
8. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1985; 42:131–7.
9. Yodaiken R, Bennett D. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1986; 43(5):1193–204. PMID: [3717176](#)
10. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47(5):1033–49. PMID: [2186621](#)
11. Burroughs GE, Connor TH, McDiarmid MA, Mead KR, Power LA, Reed LD. NIOSH Alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [monograph on the Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2004. Report: 2004–165 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/PoESck>
12. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014 [monograph on the Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2014. Report: 2014–138 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/8TKC4n>
13. Erce A, editor. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. European Policy Recommendations [monograph on the Internet]. Brussels, Belgium: Rodhe Public Policy; 2016 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/HWLeB>
14. Braun B, Riehle A, Donofrio K, Hazif H, Loeb JM. Improving patient and worker safety: Opportunities for synergy, collaboration and innovation [monograph on the Internet]. Oakbrook Terrace, Illinois USA: The Joint Commission; 2012 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/Y75UR2>
15. Occupational and Safety and Health Administration (OSHA). Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs [monograph on the Internet]. Washington DC, USA: OSHA, Department of Labor; 2016 [cited 1 Jul 2017]. Available from: <https://goo.gl/FQZ9Ta>
16. Pan American Health Organization—World Health Organization (PAHO/WHO). Safe handling of hazardous chemotherapy drugs in limited-resource settings [monograph on the Internet]. Washington DC, USA: PAHO/WHO; 2013 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/zUoyFk>
17. de Jong T, Pawlowska-Cyprysiak K, Hildt-Ciupińska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health issues in the healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report [monograph on the Internet]. Luxembourg: European Union Publications Office; 2014 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/FMcZmG>
18. Otero MJ, directora. Prácticas para mejorar la seguridad 203 de los medicamentos de alto riesgo [monograph on the Internet]. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo y Universidad de Salamanca; 2007 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/ZWa4Pc>
19. Johnson PE, Dahlman G, Eng K, Garg R, Gottlieb S, Hoffman JM, et al. NCCN Oncology risk evaluation and mitigation strategies white paper: Recommendations for stakeholders. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2010; 8(Suppl 7):S7–27. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0135> PMID: [20947724](#)
20. Martínez Gabarrón J, Sanz-Valero J, Wanden-Bergue C. Information systems in clinical pharmacy applied to parenteral nutrition management and traceability: a systematic review. *Farm Hosp.* 2017; 41(1):89–104. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.1.10610> <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.1.10610> PMID: [28045654](#)
21. Guardino Solá X. Prólogo. In: Poveda JL, coordinador. Monografías de farmacia hospitalaria y atención primaria: Medicamentos peligrosos [monograph on the Internet]. Barcelona, España: Bayer Hispania SL; 2016. p. 6–7 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/tNGnbN>
22. Wanden-Bergue C, Sanz-Valero J. Systematic reviews in nutrition: standardized methodology. *Br J Nutr.* 2012; 107(Suppl 2):S3–7. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001432> PMID: [22591902](#)
23. Health and Safety Executive (HSE). Biological monitoring in the workplace: A guide to its practical application to chemical exposure [monograph on the Internet]. 2nd edition. Richmond, United Kingdom: HSE; 1997. [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/pTCEk>

24. Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, Billett AL, Conti-Kalchik T, Harvey BE, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy administration safety standards, including standards for pediatric oncology. *J Oncol Pract.* 2016; 12(12):1262–71. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017905> <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017905> PMID: 27868581
25. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016 [monograph on the Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2016. Report: 2016–161 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/ZwgMo5>
26. Poveda JL, coordinador. Monografías de farmacia hospitalaria y atención primaria: Medicamentos peligrosos [monograph on the Internet]. Barcelona, España: Bayer Hispania SL; 2016 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/tNGnbN>
27. Delgado Sánchez O, Guardino Sola X, Moreno Centeno E, Cerdós Lleti AC, Alonso Herreros JM, Gaspar Carreño M, et al. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración [monograph on the Internet]. Barcelona, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/htZZLo>
28. Lepe S, Forcen R, La Torre M, Martínez C, Álvarez MA, Fernández M, et al. Manipulación de medicamentos peligrosos en Servicio de Farmacia [monograph on the Internet]. Valencia, España: Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Conselleria de Sanitat i Salut Pública; 2016. Informe: UCE-HI-02 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/CycZko>
29. Lepe S, Forcen R, La Torre MT, Martínez C, Álvarez MA, Fernández M, et al. Manipulación de medicamentos peligrosos fuera de las Unidades de Farmacia [monograph on the Internet]. Valencia, España: Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Conselleria de Sanitat i Salut Pública; 2016. Informe: UCE-HI-02 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/csCgLi>
30. García Salom P, coordinador. Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y Manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana (Instalaciones) [monograph on the Internet]. Valencia, España: Conselleria de Salut Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana; 2016 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/AkVfPZ>
31. The United States Pharmacopeial Convention (USP). USP General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in healthcare settings [monograph on the Internet]. Rockville, USA: USP; 2017 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/HnCMWA>
32. Tomkins J. Ensuring Health Care Worker Safety When Handling Hazardous Drugs: The Joint Position Statement from the Oncology Nursing Society, the American Society of Clinical Oncology, and the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract.* 2015; 11(4):278–9. <https://doi.org/10.1200/JOP.2015.004978> <https://doi.org/10.1200/JOP.2015.004978> PMID: 26036264
33. Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol.* 2015; 22(1):e27–37. <https://doi.org/10.3747/co.21.2151> <https://doi.org/10.3747/co.21.2151> PMID: 25684994
34. Spark P, Dalton C, Rowland S, Murch C, Glenn M. Procedure for handling of cytotoxics during pregnancy. Wales, United Kingdom: Local Health Board, Cardiff and Vale University; 2015. Report: UHB 039 version 2.
35. Guardino Solá X. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación [monograph on the Internet]. Madrid, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/tLMkR3>
36. Poveda JL, Zamudio A, Cobos JL, Muedra M, Aparicio J, Barragán MB, et al. Documento de Consenso de Sociedades Científicas: Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas [monograph on the Internet]. Madrid, España: Sociedades Científicas Españolas; 2015 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/gvzRST>
37. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, Goodin S, DeChristoforo R, Montello CM, et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2015; 72(8):e6–35. <https://doi.org/10.2146/sp150001> <https://doi.org/10.2146/sp150001> PMID: 25825193
38. Health and Safety Executive (HSE). Safe Handling of cytotoxic drugs in the workplace [monograph on the Internet]. London, United Kingdom: Health and Safety Executive (HSE); [cited 1 Jul 2017]. Available from: <https://goo.gl/PTtDGv>
39. British Columbia Cancer Agency (BCCA). Hazardous Drug Safe Handling Standards [monograph on the Internet]. Vancouver, Canadá: BCCA; 2014. Report: Policy V-10 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/pfdwuj>
40. Arce Valladres J, Arenaza Peña A, Barrueco Fernández N, Cabrerizo Escribano E, Colás Jiménez V, Díez Viñas V, et al. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a

- agentes citostáticos [monograph on the Internet]. Madrid, España: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto de Salud Carlos III; 2014 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/3iJb1p>
41. Casaus Lara ME, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [monograph on the Internet]. Madrid, España: Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, Dirección General de Cartera Básica de Servicio del SNS y Farmacia, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/uBx8fR>
 42. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos [monograph on the Internet]. Madrid, España: INSHT; 2014 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/LH1WDo>
 43. American Society of Health System Pharmacists. ASHP 286 guidelines on compounding sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71(2):145–66. <https://doi.org/10.2146/sp140001> <https://doi.org/10.2146/sp140001> PMID: 24375608
 44. Alexander M, King J, Bajel A, Doecke C, Fox P, Lingaratnam S, et al. Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. *Intern Med J*. 2014; 44(10):1018–26. <https://doi.org/10.1111/imj.12564> <https://doi.org/10.1111/imj.12564> PMID: 25302720
 45. Cancer pharmacists group (CPG). Position Statement: Safe handling of monoclonal antibodies in healthcare settings [monograph on the Internet]. Camperdown, Australia: Clinical Oncology Society of Australia (COSA); 2013 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/dbbBnt>
 46. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo [monograph on the Internet]. Madrid, España: INSHT; 2013 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/iQ2y38>
 47. European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary (Quapos 5) [monograph on the Internet]. Hamburg, Germany: ESOP; 2013 [cited 3 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/RybyvT>
 48. The Quality Unit, National Health Service (NHS) Scotland. Guidance for the safe delivery of systemic anti-cancer therapy [monograph on the Internet]. Edinburgh, United Kingdom: National Health Service (NHS) of Scotland, Scottish Government; 2012. Report: CEL 30 [cited 2 Mar 2018]. Available from: http://www.sehd.scot.nhs.uk/mels/CEL2012_30.pdf
 49. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual [monograph on the Internet]. 2a edición. Madrid, España: INSHT; 2012 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/76EsqQ>
 50. Cohen Gómez E. NTP 929: Ropa de Protección contra productos químicos [monograph on the Internet]. Madrid, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2012. Informe: Nota Técnica de Prevención 929 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/27fZgX>
 51. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO—EONS clinical practice guidelines. *Eur J Oncol Nurs*. 2012; 16(5):528–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.09.004> 23304728 PMID: 23304728
 52. Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services. ASWCS Policy for the Treatment of Extravasation Injury. Bristol, United Kingdom: Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS); 2012.
 53. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract*. 2011; 7(1):7–12. <https://doi.org/10.1200/JOP.2011.7.1.e7> <https://doi.org/10.1200/JOP.2010.000068> PMID: 21532802
 54. Huber C. The safe handling of hazardous drugs. *Am J Nurs*. 2010; 110(10):61–3. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000389679.57273.c1> <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000389679.57273.c1> PMID: 20881751
 55. Cercós Lletí AC, Esteban Mensua MJ, Jiménez Pulido I. Actuación ante derrames de citotóxicos y exposiciones agudas: Procedimiento normalizado de trabajo [monograph on the Internet]. España: Fundación Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO); 2010 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/5EHpmq>
 56. Chaffee BW, Armitstead JA, Benjamin BE, Cotugno MC, Forrey RA, Hintzen BL, et al. Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: consensus recommendations. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67(18):1545–6. <https://doi.org/10.2146/ajhp100138> <https://doi.org/10.2146/ajhp100138> PMID: 20811033
 57. Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS) Network Nurse Group. Network Policy for the prescribing, handling and administration of chemotherapy. Bristol, United Kingdom: Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS); 2010 p. 1–24. Report: version 4.0.a.

58. Carrington C, Stone L, Koczwara B, Searle C, Siderov J, Stevenson B, et al. The Clinical Oncological Society of Australia (COSA) guidelines for the safe prescribing, dispensing and administration of cancer chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010; 6(3):220–37. <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2010.01321.x> <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2010.01321.x> PMID: 20887505
59. Russi M, Buchta WG, Swift M, Budnick LD, Hodgson MJ, Berube D, et al. Guidance for Occupational Health Services in Medical Centers. *J Occup Environ Med*. 2009; 51(11):1e–18e. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181bb0d7c> <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181bb0d7c> PMID: 19858746
60. Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, LeFebvre KB, Cummings C, Galioto M, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Oncol Nurs Forum*. 2009; 36(6):651–8. <https://doi.org/10.1188/09.ONF.651-658> <https://doi.org/10.1188/09.ONF.651-658> PMID: 19887353
61. Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHo). Standards of Practice for Oncology Pharmacy in Canada. Vancouver, Canada: CAPHo; 2009. Report: version 2.
62. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición durante el trabajo a agentes cancerígenos mutágenos [monograph on the Internet]. Madrid, España: INSHT; 2009 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/VPudgZ>
63. Shulman LN, Miller RS, Ambinder EP, Yu PP, Cox JV. Principles of Safe Practice Using an Oncology EHR System for Chemotherapy Ordering, Preparation, and Administration, Part 1 of 2. *J Oncol Pract*. 2008; 4(4):203–6. <https://doi.org/10.1200/JOP.0847501> <https://doi.org/10.1200/JOP.0847501> PMID: 29447501
64. Shulman LN, Miller RS, Ambinder EP, Yu PP, Cox JV. Principles of Safe Practice Using an Oncology EHR System for Chemotherapy Ordering, Preparation, and Administration, Part 2 of 2. *J Oncol Pract*. 2008; 4(5):254–7. <https://doi.org/10.1200/JOP.0857501> <https://doi.org/10.1200/JOP.0857501> PMID: 29452528
65. Gallant C, coordinator. Prevention Guide: Safe Handling of Hazardous Drugs [monograph on the Internet]. Montreal, Canada: Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS); 2008 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/YXPB7m>
66. Connor TH, Reed LD, Polovich M, McDiarmid MA, Leone M, Power L, et al. Personal Protective EquipHdent for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs [monograph on the Internet]. Cincinnati, USA: NIOSH, Department of Health and Human Services (DHHS); 2008. Report: 2009–106 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/TJLrwD>
67. European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). Recommendations for transport of highly potent drugs [monograph on the Internet]. Hamburg, Germany: European Society of Oncology Pharmacy (ESOP); 2008 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/qSM122>
68. Wengström Y, Margulies A; European Oncology Nursing Society Task Force. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs*. 2008; 12(4):357–365. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2008.07.003> <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2008.07.003> PMID: 18765210
69. The United States Pharmacopeial Convention (USP). General Chapter <797> Pharmaceutical compoundings-sterile preparations. Rockville, USA: USP; 2008. Report: USP 31-NF 26.
70. Ohio Nurses Association. Administration of IV chemotherapy & biotherapy agents. *Ohio Nurses Rev*. 2008; 83(1):6–7. PMID: 18410049
71. Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) Committee 370 of Specialty Practice in Cancer Services. SHPA Standards of Practice for the Transportation of Cytotoxic Drugs from Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res*. 2007; 37(3):234–5. <https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2007.tb00753.x>
72. Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) Committee of Specialty Practice in Cancer Services. SHPA Standards of Practice for the Provision of Oral Chemotherapy for the Treatment of Cancer. *J Pharm Pract Res*. 2007; 37(2):149–52. <https://doi.org/10.1002/j.2055-377.2335.2007.tb00044.x>
73. Vulto AG, Stoner N, Balásova H, Cercos AC, Hoppe-Tichy T, Vinent Genestar JL, et al. Guidance on the pharmacy handling of gene medicines. *Eur J Hosp Pharm*. 2007; 13(5):29–39.
74. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. 2007; 13 Suppl:1–81. <https://doi.org/10.1177/1078155207082350> <https://doi.org/10.1177/1078155207082350> PMID: 17933809
75. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG, Galisteo Manzanares M. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario [monograph on the Internet]. Madrid, España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2006 [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/t56tAL>
76. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(12):1172–91. <https://doi.org/10.2146/ajhp050529>

77. Adams L, Doherty J, Farrer K, Galletly C, Gent P, Healy S, et al. Guidelines for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy in Grampian, Orkney and Shetland. Aberdeen, United Kingdom: NHS Grampian; 2006. Report: GUH/CCG/GUI/0001.
78. Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA) Committee of Specialty Practice in Oncology. SHPA Standards of Practice for the Safe Handling of Cytotoxic Drugs in Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res*. 2005; 35(1):44–52. <https://doi.org/10.1002/j.2055-3962335.2007.tb00753.x>
79. The United States Pharmacopeial Convention (USP). General Chapter <795> Pharmaceutical compounding—non sterile preparations [monograph on the Internet]. Rockville, USA: USP; 2014. Report: Revision Bulletin [cited 2 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/CHYbq2>
80. Sanz-Valero J, Tomás-Casterá V, Tomás-Gorrioz V. Bibliometric study of the production and use of the *Farmacia Hospitalaria* journal (2004–2012). *Farm Hosp*. 2014; 38(1):1–8. <https://doi.org/10.7399/FH.2014.38.1.1153> <https://doi.org/10.7399/FH.2014.38.1.1153> PMID: 24483853
81. Tomás-Casterá V, Sanz-Valero J, Juan-Quilis V. Bibliometric analysis of the scientific production and consumption on nutrition journals indexed in SciELO network. *Nutr Hosp*. 2013; 28(3):969–70. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6463> <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6463> PMID: 23848128
82. Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Bibliometric analysis of Spanish scientific production indexed in MEDLINE, about hospital-based home care services. *Hosp Domic*. 2017; 1(1):21–34. <https://doi.org/10.22585/hospdomic.v1i1.3>
83. Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe. *Saf Health Work*. 2014; 5(4):169–74. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2014.06.001> <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2014.06.001> PMID: 25516807
84. Franco-López Á, Sanz-Valero J, Culebras JM. Impact factor 413 is no longer the gold standard; the San Francisco declaration on research assessment. *JONNPR J Negat No Posit Results*. 2017; 2(5):173–6. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.1392>
85. Mathias PI, MacKenzie BA, Toennis CA, Connor TH. Survey of guidelines and current practices for safe handling of antineoplastic and other hazardous drugs used in 24 countries. *J Oncol Pharm Pract*. 2017; [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1177/1078155217726160> <https://doi.org/10.1177/1078155217726160> PMID: 28841099
86. Cass Y, Connor TH, Tabachnik A. Safe handling of oral antineoplastic medications: Focus on targeted therapeutics in the home setting. *J Oncol Pharm Pract*. 2016; 23(5):350–78. <https://doi.org/10.1177/1078155216637217> <https://doi.org/10.1177/1078155216637217> PMID: 27009803
87. Massa Domínguez B. Hospital-based home care services in the 21st century. *Hosp Domic*. 2017; 1(1):7. <https://doi.org/10.22585/hospdomic.v1i1.8>
88. Power LA, Polovich M. Safe Handling of Hazardous Drugs: reviewing Standards for Worker Protection. *Pharm Pract News*. 2016; 16(Special Edition):23–36.
89. Lucas MA, Connor TH. Hazardous drugs: the silent stalker of healthcare workers? Training, education are key to preventing exposures. *The Synergist*. 2015;(1):22–6.
90. International Organization for Standardization (ISO). ISO 9001:2015 Quality management systems—Requirements. Geneva, Switzerland: ISO; 2015.
91. Alonso Rorís VM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM, Sanz-Valero J. Towards a Mobile-Based Platform for Traceability Control and Hazard Analysis in the Context of Parenteral Nutrition: Description of a Framework and a Prototype App. *JMIR Res Protoc*. 2016 Jun 7; 5(2):e57. <https://doi.org/10.2196/resprot.4907> <https://doi.org/10.2196/resprot.4907> PMID: 27269189
92. Bernabeu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñeiro Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp*. 2015; 39(6):358–68. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.6.9689> <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.6.9689> PMID: 26618380
93. Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *J Oncol Pract*. 2014; 20(4):278–87. <https://doi.org/10.1177/1078155213498630> <https://doi.org/10.1177/1078155213498630> PMID: 23975555
94. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Bonnes pratiques de préparation [monograph on the Internet]. Saint-Denis, France; 2007 [cited 8 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/6RjJDR>
95. Groupe de travail Group of Evaluation and Research for Protection Areas under Control (GERPAC)-EUROPHARMAT. Guide de Recommandations de Dispositifs Médicaux. Préparation & Administration des Médicaments à risque pour le personnel et l'environnement [monograph on the Internet]. Toulouse, France: Groupe de travail GERPAC-EUROPHARMAT; 2007 [cited 8 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/qTYKfN>

96. Ausschuss für Gefahrstoffe—AGS-Geschäftsführung—Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 525 Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung [monograph on the Internet]. Germany: BAuA; 2014 [cited 8 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/T44mXf>
97. Greco G, Giori M, Quarisa R. Manipolazione dei farmaci antiblastici [monograph on the Internet]. *Quesiti Clinico-Assistenziali*. 2009; 1(11):1–15 [cited 8 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/2N9BPG>
98. Anzidei P, Barra MI, Belliato R, Bergamasco S, Brusco A, Capussotto C, et al. La sicurezza in ospedale: strumenti di valutazione e gestione del rischio [monograph on the Internet]. Roma: Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro e le malattie professionali (INAIL)-Con tarp; 2012 [cited 8 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/4G7yKv>
99. Ministero della Sanità. Dipartimento della Prevenzione. Commissione Oncologica Nazionale. PROVVEDIMENTO 5 agosto 1999—Documento di linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario (Repertorio atti. n. 376) [monograph on the Internet]. *Gazzetta Ufficiale* 1999;236 [cited 8 Mar 2018]. Available from: <https://goo.gl/gSQKVC>
100. Domingo-Pueyo A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Effects of occupational exposure to chromium and its compounds: a systematic review. *Arch Prev Riesgos Laborales*. 2014; 17(3):142–53. <https://doi.org/10.12961/apr.2014.17.3.03> <https://doi.org/10.12961/apr.2014.17.3.03> PMID: 25022532
101. Domingo-Pueyo A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Disorders induced by direct occupational exposure to noise: Systematic review. *Noise Health*. 2016; 18(84):229–39. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.192479> <https://doi.org/10.4103/1463-1741.192479> PMID: 27762251
102. Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, Dwan K, Kramer S, Green S, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomized trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):MR000035. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000035.pub> <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000035.pub2> PMID: 25271098



RESEARCH ARTICLE

Perception of risk of exposure in the management of hazardous drugs in home hospitalization and hospital units

Mari Ángeles Bernabeu-Martínez^{1,2}, Julia Sánchez-Tormo³, Pedro García-Salom⁴, Javier Sanz-Valero^{1,5}*, Carmina Wanden-Berghe⁶

1 Department of Public Health and History of Science, School of Medicine, Miguel Hernandez University, Elche, Spain, **2** Pharmacy Service, University General Hospital, Sant Joan d'Alacant, Spain, **3** Faculty of Health Sciences, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona, Spain, **4** Pharmacy Service, University General Hospital, Alicante, Spain, **5** National School of Occupational Medicine, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain, **6** Health and Biomedical Research Institute of Alicante, University General Hospital, Alicante, Spain

* These authors contributed equally to this work.

* fj.sanz@isciii.es



OPEN ACCESS

Citation: Bernabeu-Martínez MÁ, Sánchez-Tormo J, García-Salom P, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C (2021) Perception of risk of exposure in the management of hazardous drugs in home hospitalization and hospital units. PLoS ONE 16(7): e0253909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909>

Editor: AnnMarie Walton, Duke University, UNITED STATES

Received: November 28, 2020

Accepted: June 15, 2021

Published: July 1, 2021

Copyright: © 2021 Bernabeu-Martínez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting information files](#).

Funding: The research leading to these results received funding from Carlos III Health Institute (Instituto de Salud Carlos III) of Madrid, Spain, through Health Research Project (Proyecto de Investigación en Salud), reference PI16/00788.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Objective

To assess the perception of risk of exposure in the management of hazardous drugs (HDs) through home hospitalization and hospital units.

Material and methods

A questionnaire was released, at the national level, to health professionals with HD management expertise. Questionnaire included 21 questions that were scored using a Likert scale: 0 (null probability) to 4 (very high probability). The internal consistency and reliability of the questionnaire were calculated using Cronbach's alpha and the intraclass correlation coefficient, respectively.

Results

144 questionnaires (response rate 70.2%) were obtained: 65 (45.1%) were nurses, 42 (28.9%) occupational physicians, and 37 (26.1%) were pharmacists. Cronbach's alpha was 0.93, and intraclass correlation coefficient was 0.94 (95% CI 0.91–0.97; p-value < 0.001). The mean probability was 1.95 ± 1.02 (median 1.9; minimum: 0.05; 1st quartile 1.1; 3rd quartile 2.6; and maximum 4). Differences were observed in scoring among professional groups (occupational physicians *versus* nurses (1.6/2.1, $p = 0.044$); pharmacists *versus* nurses (1.7/2.1, $p = 0.05$); and occupational physicians *versus* pharmacists (1.6/1.7, $p = 0.785$), due mainly to the administration stage ($p = 0.015$).

Conclusions

The perception of risk of exposure was moderate, being higher for nurses. It would be advisable to integrate HDs into a standardized management system (risk management model applicable to any healthcare center) to improve the safety of health professionals.

Introduction

Concern about the safe handling of drugs by health workers has been present since Falck et al. [1] detected, in 1979, mutagenicity in the urine of nurses who prepared cytostatics. This study was a milestone because for the first time, the existence of a health risk in cases of continuous exposure to some drugs was demonstrated, and from that moment, the concept of occupational exposure emerged.

The American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) [2] introduced, in 1990, the term “hazardous drug” (HD), which until then was exclusively associated with cytostatics. Later, in 2004, the *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) [3] adopted this terminology, giving rise to the internationally accepted definition today, which goes beyond the field of cytostatics: “any drug that presents, in humans, one or more of the following hazard criteria: carcinogenicity, teratogenicity or other developmental toxicity, reproductive toxicity, low-dose organ toxicity, or genotoxicity or drugs with structure or toxicity profiles similar to other hazardous drugs”.

HDs have been described as the greatest chemical hazard present in the health field and one of the most dangerous chemical agents ever developed [4]. Therefore, there are priority recommendations or strategies to improve safety that are developed by experts in workplace safety entities, such as the *Joint Commission* [5], Occupational Safety and Health Administration (OSHA) [6], the *Pan American Health Organization* (PAHO) [7] and the *European Agency for Safety and Health at Work* (EU-OSHA) [8].

It is evident, then, that the process of handling HDs, constituted by circuits of high complexity and with a large number of actors involved, involves important risks for health professionals, making it essential to ensure the safety of the process. Consequently, risk assessment becomes one of the key points in the management and control of the HD process.

In this regard, it is important to note that the HD handling guide published in 2007 by the *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* (ISOPP) [9] dedicates a specific section to risk assessment. In the US, *The Hazardous Drug Consensus Group* (HDCG) provides risk assessment as one of the key points in improving the safety of handling HDs because, as explained, the results will depend on preventive measures that the organization will adopt [10]. Finally, in Spain, the consensus document endorsed by different scientific societies, unions, groups of health managers, and patient associations urges the Ministry of Health to review and analyze critical points at different stages of the HD handling process [11].

Although the different stages of the HD handling process are carried out fundamentally within health centers through the services of pharmacies and different clinical units involved in patient care, it should be emphasized that exposure to risks occurs both during the stay in a health center and in homes (where exposure affects both professionals and family members) [12]. This is the case even more so when a patient is assigned to a hospitalization unit that administers the medication in the patient’s home and in which the conditions in the workplace (the patient’s home) are usually uncontrolled and lack, in most cases, direct supervision [8].

In this context, the recent work published by Bernabeu *et al.* [13] identified the hazards and described the chemical risks associated with the HD handling process, establishing the basis for future risk assessments.

Consequently, the objective of this study was to evaluate perception of risk of exposure in the management of HDs through HHUs and hospitalizations units.

Materials and methods

Study design

An electronic questionnaire was designed in Google Forms, with Likert scale response options, for distribution through the Internet.

The specific questionnaire was agreed upon by a group of experts consisting of four hospital pharmacists, one HHU physician, and one occupational health auditor pharmacist, taking previous work from Bernabeu *et al.* [14, 15] as a basis for the selection of the stages and dangers to be addressed.

The final questionnaire (S1 and S2 Tables) included an introduction (profession of the researched population: occupational physicians, nurse or pharmacist), 21 specific questions on the subject under study and a closing section and online submission of the document once completed.

The specific questions were classified into 9 sections: a) preservation (storage of the drug under proper conditions of temperature, light and humidity); b) waste management; c) transport to the place of administration; d) administration: previous stages; e) administration by intravenous (IV) infusion; f) subcutaneous (SC), intramuscular (IM), intrathecal (IT) and IV bolus administration; g) intravesical (IVe) administration; h) ophthalmic (OP) administration; and i) administration: final stages.

All items were scored using a Likert scale with scores from 0 to 4 (0 = null perception that exposure will not occur in any case; and 4 = very high probability: perception that exposure would always occur). In any case, it was indicated that those items for which the appropriate response was not known (due to lack of knowledge or experience in the specific operation or stage) were left unanswered.

As a final phase of the questionnaire design, a pilot-pre-test was performed by allotting the questionnaire in paper format to a group of 12 professional experts in HDs, belonging to the different authors workplaces in order to ensure that the wording of the questions could be understood by the respondents, making the correction considered appropriate. Finally, a test form was completed to confirm that data was correctly recorded in the Excel file linked to the Google form.

Cronbach's α coefficient and the intraclass correlation coefficient (ICC) were calculated as measures of internal consistency and reliability of the questionnaire (validation of the questionnaire).

Population and scope of the questionnaire

The target population was health professionals (occupational physicians, nurses and pharmacists) with recognized experience in the management of HDs, either for their care work (both at the hospital, outpatient or home level) or for their technical knowledge in the field. We decided to survey the main profiles of health professionals involved in the managing of HDs, who are responsible for carrying out the main international guidelines for handling HDs [14], in order to procure results that reflect an integrated multidisciplinary vision (both theoretical and technical-practical knowledge). Additionally, this allows us to evaluate

differences in risk perception between them, with the ultimate aim of better understanding real risk and carrying out a more accurate risk assessment in subsequent works.

The size of this population was calculated based on the main objective of this study and the estimation of Cronbach's α coefficient and the intraclass correlation coefficient (ICC) as measures of internal consistency and reliability of the questionnaire. To calculate the minimum necessary number of respondents, the expected values of both coefficients were assumed to be those obtained in previous experiences (0.90 for both statistics), a confidence level of 95% and a precision or amplitude of the interval of 5%. It was necessary to include a minimum of 142 people [16]. These calculations were determined from Bonett's formulas [17, 18].

Implementation of the questionnaire

The questionnaire was disseminated nationally via email, which included a link of the electronic questionnaire, to a list of recruited professionals belonging to the Spanish group for the development of oncology pharmacy (Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica—GEDEFO) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria—SEFH), to the management and quality working group of the Spanish Society of Home Hospitalization (Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio—SEHAD) and to the professionals assigned to occupational risk prevention and preventive medicine services through the National School of Occupational Medicine (Escuela Nacional de Medicina del Trabajo—ENMT).

The questionnaire was conducted from November 18, 2019, to February 18, 2020, sending a reminder every month through the same distribution list.

Information processing

The data were collected in an Excel table in Google Forms, periodically making backup tables to safeguard the information. In cases where deviations and inconsistencies were detected, corrections were made by consulting the original table.

Perception of risk of exposure

To determine the perceived risk of exposure, the following ranges were determined: low risk from 0 to 1; moderate risk from 1.1 to 2; high risk from 2.1 to 3; and very high risk from 3.1 to 4.

Distribution of the results

The respondents were able to edit their answers after submitting if they detected an error or wanted to modify any of their answers. Likewise, after the final submission, they could see summary graphs for the set of results and for each item.

Statistical analysis

For the qualitative variable (profession), the absolute and relative frequencies (percentage) were calculated. For the quantitative variables (the 21 items in the questionnaire), the mean and standard deviation, the median, the maximum and minimum, and the first and third quartiles were obtained.

To analyze the properties of the questionnaire and the relationships between its elements, the internal consistency was checked using Cronbach's alpha.

To quantify the reliability of the measurements associated with the continuous quantitative variables (items), the ICC and its 95% confidence interval were calculated (using the two-way random-effects model and the multiple raters' type).

To verify the normality of the variables, the Kolmogorov-Smirnov test (with Lilliefors correction) was used. The comparison of the medians between groups was performed using the Kruskal-Wallis test, studying the association between groups with the Wilcoxon test and the Benjamini & Hochberg method.

The level of significance used in all hypothesis tests was $\alpha \leq 0.05$.

For the data analyses, R version 3.6.3 for Windows was used.

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author by reasonable request.

Ethical considerations

The questionnaire and methodology for this study were approved by the Ethics Committee of the University General Hospital (Ethics approval number: CEIC PI2017/93). Informed consent was not required to participate in the questionnaire from the participants since it was completely an anonymous and volunteer questionnaire and no personal data were obtained. The professionals were recruited through distribution lists of the participating groups/societies. Administrator of those societies gave their consent prior to the distribution of the link to the questionnaire, given the scientific interest of this work.

Results

Responses from a total of 144 professionals who met the criterion of having experience in the management of HDs were obtained: 65 (45.1%) nurses, 42 (28.9%) physicians (occupational physicians) and 37 (26.1%) pharmacists, representing a response rate of 70.2%.

Of the returned questionnaires, 115 (79.9%) were complete; items Q13, with 12 missing values, and Q11 and Q8, each with 9 missing values, accounted for the items with the most missing values.

Regarding the consistency of the questionnaire, the Cronbach's alpha was greater than 0.9 in all cases. In addition, regarding the homogeneity of each item individually, a value greater than 0.9 was obtained for all items. Consequently, an analysis of the disturbances showed that it was not necessary to eliminate any of the items. The reliability of the questionnaire, measured by the ICC, was 0.94 (95% CI 0.91–0.97 and p-value < 0.001; see Table 1).

The normality test (Kolmogorov-Smirnov test, with Lilliefors correction) indicated that the sample was not normally distributed, both in the overall results and in the stages; therefore, we used nonparametric population comparison tests (global 3.52e-03; preservation 6.25e-41; waste management 3.66e-10; transport 3.79e-12; and administration 4.97e-02).

Table 1. Measures of internal consistency and reliability.

	Internal Consistency	Reliability
	α Cronbach	Correlation coefficient Intraclass (95% CI)
Questionnaire	0.93	0.94 (0.91–0.97)
Questionnaire by occupational physicians	0.94	0.80 (0.70–0.89)
Questionnaire by nurses	0.93	0.87 (0.79–0.93)
Questionnaire by pharmacists	0.91	0.86 (0.79–0.93)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909.t001>

Results of the perception of risk of exposure to HDs

The analyses of the questionnaire responses resulted in the following central measures: mean 1.95 ± 1.02 ; median 1.9; minimum 0.05; 1st quartile 1.1; 3rd quartile 2.6; and maximum 4. The statistics for each item are provided in [Table 2](#), as well as the statistics for different stages of the process and routes of administration.

A graphical representation of the distribution of the responses to the 21 questions, using a boxplot, can be seen in ([Fig 1](#)).

Perception of risk of exposure according to professional group

The comparison of the medians by the Kruskal-Wallis test among the 3 groups of professionals showed significant differences ($p = 0.021$). The Wilcoxon test, with the Benjamini & Hochberg method, resulted in the following associations: occupational physicians *versus* nurses (1.6/2.1, $p = 0.044$); pharmacists *versus* nurses (1.7/2.1, $p = 0.05$); and occupational physicians *versus* pharmacists (1.6/1.7, $p = 0.785$). If there were differences among the professionals, according to the different sections of the questionnaire, the differences were due to the route of administration, mainly intravenous infusion (see [Table 3](#)).

The statistics for the central measures, broken down by the different professions of the respondents, are provided in [Table 4](#).

The average perception of risk of exposure for each of the items in the questionnaire, disaggregated by profession, is provided in [Fig 2](#).

Discussion

Based on the responses obtained from health science professionals, this study was able to assess the perceived probability of exposure to HDs through their management by HHU and hospital units' personnel. This study arises from the need to estimate the perception of the magnitude of the risk associated with HD handling, based on the current working conditions in most Spanish health centers, to determine, in later stages, the critical points of the process and establish adapted preventive measures that improve safety from the work point of view. To date and except for omission, no studies have been published in the literature that quantify this risk in the stages considered.

The good response rate achieved resulted from personalized recruitment, making a great effort to have representative participation of different professional groups in the health field with a high degree of knowledge about HDs (occupational physicians, specialized nurses in HD administration and hospital pharmacists). It is not surprising that the professional group with the most respondents was nursing staff because the stages considered in the questionnaire are fundamentally the responsibility of this group.

In addition, the high degree of knowledge of the participants served as validation for the results, and contributed to the low proportion of incomplete questionnaires. The questions that presented the greatest number of missing values (or blank responses) corresponded to items related to intravenous infusion administration, a route that has undergone a significant technological evolution in recent years and that has a wide range of devices and equipment; these devices and equipment have various levels of safety measures used in nonhomogeneous manners in different health centers around the country, which could lead to a lack of experience in the handling of any of these devices by the respondents.

Cronbach's alpha (with values close to 1) confirmed the consistency of the questionnaire, which contributes robustness to the results. The ICC confirmed a high degree of agreement of the observations made by the different participants. These values guaranteed the consistency

Table 2. Central measures for the 21 items in the questionnaire and the statistics on perception of risk of exposure according to the different sections of the questionnaire.

Item	Minimum	1st quartile	Median	Mean \pm SD	3rd quartile	Maximum	Perception of risk of exposure
Q1	0	1	1	1.6 \pm 1.1	2	4	Middle
Q2	0	1	2	2.1 \pm 1.2	3	4	High
Q3	0	1	1	1.2 \pm 0.9	1	4	Middle
Q4	0	1	2	1.8 \pm 1.1	2	4	Middle
Q5	0	1	2	1.6 \pm 1.1	2	4	Middle
Q6	0	1	2	2.2 \pm 1.1	3	4	High
Q7	0	2	2	2.4 \pm 1.0	3	4	High
Q8	0	1	1	1.5 \pm 1.0	2	4	High
Q9	0	1	2	1.9 \pm 1.0	3	4	Middle
Q10	0	2	3	2.8 \pm 1.0	4	4	High
Q11	0	1	2	1.8 \pm 0.8	2	4	Middle
Q12	0	1	2	2.1 \pm 1.1	3	4	High
Q13	0	1	2	1.9 \pm 0.9	3	4	Middle
Q14	0	1	1	1.5 \pm 0.9	2	4	Middle
Q15	0	1	2	2.3 \pm 1.1	3	4	High
Q16	0	1	2	2.1 \pm 1.0	3	4	High
Q17	0	1	2	2.3 \pm 1.1	3	4	High
Q18	0	1	2	2.2 \pm 1.1	3	4	High
Q19	0	1	2	2.0 \pm 1.0	3	4	Middle
Q20	0	1	2	1.9 \pm 1.1	3	4	Middle
Q21	0	1	2	1.9 \pm 1.0	2	4	Middle
Preservation	0	1	1	1.5 \pm 1.0	2	4	Middle
Waste manag.	0	1	2	1.9 \pm 1.1	2.5	4	Middle
Transport	0	1	1	1.3 \pm 1.0	2	4	Middle
Administration	0	1	2	2.0 \pm 1.1	3	4	Middle
Administration IV	0	1	2	2.0 \pm 1.1	3	4	Middle
Administration SI	0	1	2	2.1 \pm 1.1	3	4	High
Administration IVe	0	1	2	2.2 \pm 1.1	3	4	High
Administration OP	0	1	2	2.0 \pm 1.1	3	4	Middle
Global	0.05	1.1	1.9	2.0 \pm 1.0	2.6	4	Middle

Waste manag. = Waste management

IV = Intravenous perfusion; SI = Subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous bolus; IVe = Intravesical; OP = Ophthalmic.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909.t002>

and reliability of the questionnaire used to determine the perception of risk of exposure to HDs.

Results of the perception of risk of exposure to HDs

The results obtained, in the questionnaire as a whole as in most of the items separately, with scores that tended to the highest values, confirm the adequacy of the proposed probability scale compared to that of the United States pharmacopoeia, in the consensus statement on the management of HDs [10].

In this study, risk situations for workers that may arise during each stage of the process and with each type of device currently marketed have been explored. Thus, the item that presented the lowest risk of exposure was the one corresponding to transport of the HD to the place of administration (Q3), a logical result given that it was assumed that HDs are transported in

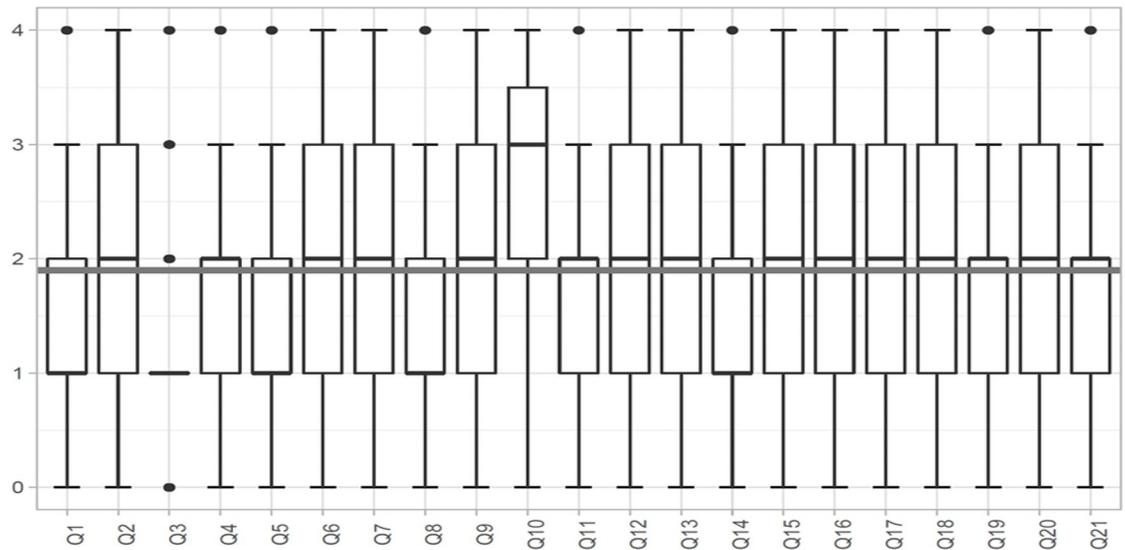


Fig 1. Graphical representation of the distribution of the responses for the 21 items in the questionnaire.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909.g001>

airtight containers, minimizing the risk of damage to the HDs, on the one hand, and if damage does occur, containing spills or leaks that may occur from the primary container [19]. The item with the highest risk corresponded to the use of chambers without “Air Stop” filters during administration of HDs by intravenous infusion, a result that agrees with the opinion of other experts, who considered “flush operations” as high-risk actions [20]. These are special filters located in the drip chamber that prevent air from entering the infusion tube in the container containing the HD. Some conventional HD infusion systems are devoid of this type of filter, allowing the entry of air into the infusion line, forcing, if this occurs, the perfusion to stop and flushing of the trapped air, with the consequent risk of dripping or spilling the HD.

Other theoretically critical points in which there is a risk of accidental exposure during intravenous infusion administration are presented in the connection and disconnection of the infusion lines as well as in the area around the spike, where there is a risk of exposure by drops, or spills, by tears or breaks of the bag containing the HD or by an inadequate connection [20, 21]. Thus, the respondents rated as high risk the items corresponding to the connection of an HD to the infusion line (Q6) and the leakage of an HD through the spike that

Table 3. Comparison of the medians of the different sections of the questionnaire according to profession or administration.

	p-value			
	Preservation	Waste management	Transport	Administration
Kruskal-Wallis test	0.151	0.127	0.134	0.015
Nurse-Pharmacist	0.224	0.165	0.693	0.067
Nurse-Occupational physician	0.224	0.342	0.168	0.022
Pharmacist-Occupational physician	0.564	0.384	0.168	0.623
	Intravenous perfusion	Subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous bolus	Intravesical	Ophthalmic
Kruskal-Wallis test	0.013	0.149	0.046	0.254
Nurse-Pharmacist	0.044	0.398	0.300	0.589
Nurse-Occupational physician	0.025	0.182	0.034	0.303
Pharmacist- Occupational physician	0.853	0.459	0.300	0.486

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909.t003>

Table 4. Central statistics separated by section of the questionnaire and type of administration according to profession.

Item	Minimum	1st quartile	Median	Mean \pm SD	3rd quartile	Maximum	Risk of exposure perception
Nurse							
Preservation	0	1	1	1.7 \pm 1.2	2	4	Middle
Waste manag.	0	1	2	2.0 \pm 1.2	3	4	Middle
Transport	0	1	1	1.5 \pm 1.2	2	4	Middle
Administration	0	1	2	2.1 \pm 1.2	3	4	High
Administration IV	0	1	2	2.1 \pm 1.2	3	4	High
Administration SI	0	1	2	2.3 \pm 1.2	3	4	High
Administration IVe	0	1.8	3	2.4 \pm 1.2	3	4	High
Administration OP	0	1	2	2.1 \pm 1.2	3	4	High
Pharmacist							
Preservation	0	1	1	1.3 \pm 0.6	2	2	Middle
Waste manag.	0	1	2	1.6 \pm 0.9	2	4	Middle
Transport	0	1	1	1.4 \pm 0.9	2	4	Middle
Administration	0	1	2	1.9 \pm 1.0	3	4	Middle
Administration IV	0	1	2	1.9 \pm 1.0	3	4	Middle
Administration SI	0	1	2	2.0 \pm 1.0	3	4	Middle
Administration IVe	0	1	2	2.2 \pm 1.2	3	4	High
Administration OP	0	1	2	2.0 \pm 1.0	3	4	Middle
Occupational physician							
Preservation	0	1	1	1.4 \pm 1.1	1.8	2	Middle
Waste manag.	0	1	2	1.8 \pm 1.0	2	4	Middle
Transport	0	1	1	1.1 \pm 0.8	1	4	Middle
Administration	0	1	2	1.8 \pm 1.0	2	4	Middle
Administration IV	0	1	2	1.8 \pm 1.0	2	4	Middle
Administration SI	0	1	2	1.9 \pm 1.0	2	4	Middle
Administration IVe	0	1	2	1.9 \pm 1.0	2	4	Middle
Administration OP	0	1	2	1.8 \pm 1.0	2	4	Middle
Global	0.05	1.1	1.9	2.0 \pm 1.0	2.6	4	Middle

Waste manag. = Waste management

IV = Intravenous perfusion; SI = Subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous bolus; IVe = Intravesical; OP = Ophthalmic.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909.t004>

connects the extension to the HD container (Q7). However, low risk perception stands out, in the case of leakage in the puncture area, when the HD connection to the extension is made by *luer-lock* (Q8).

Regarding the disconnection points, the risk perception was lower than expected, with moderate risk, both in the tree-type infusion system (system with multiple bags or tubing connected through Y-site adapters) (Q12 and Q13) and in the valve infusion system (system that uses one single bag and tubing) (Q14). Notably, the perception of risk of exposure of the valve system *versus* the tree system was lower among the respondents, results that are in line with the preferences shown by nursing staff in previous studies [22], probably because they are simpler and more intuitive systems, as opposed to tree systems, which are complex to manage (numerous clamping and unclamping to administer an HD and wash sera) and have a high risk of accidental spills if personnel forget to clamp the secondary system. In addition, as a recent study showed, in some cases, safety measures can introduce new risks and dangers, not only for health personnel but also for the quality of the product and therefore for patient safety [23]. Thus, Costero et al. [24] demonstrated that in tree-type systems, when the drip chamber

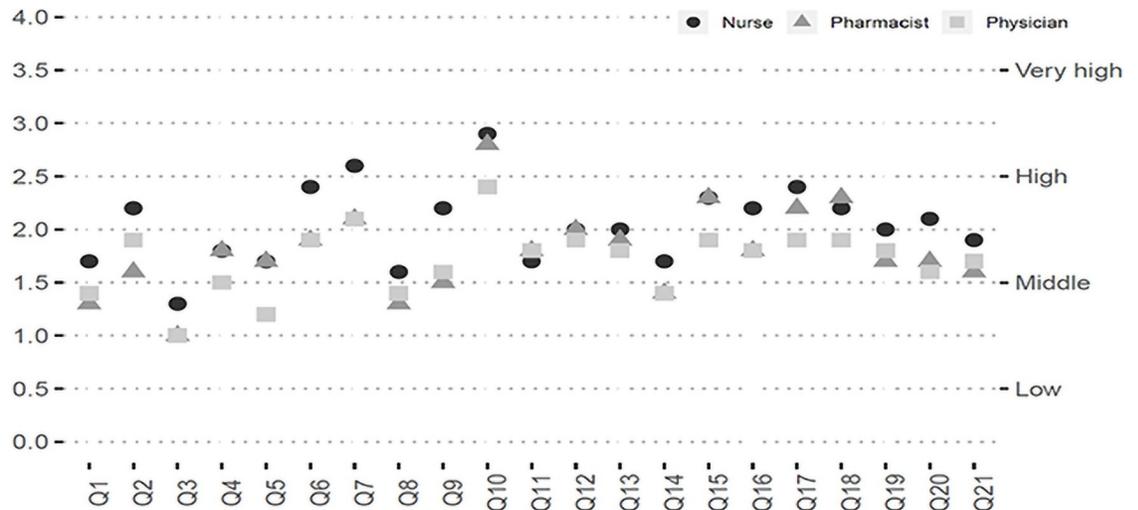


Fig 2. Average perception of risk of exposure values for the 21 items in the questionnaire, by profession.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253909.g002>

is empty, there is reflux of HD from the secondary system to the central serum washing system, creating danger in the disconnection process. Thus, the frequency with which the drip chamber is emptied and therefore a potential risk was moderate, according to the respondents (Q11).

Despite all of the above and although there is no solid evidence showing benefits of one system over the other, there is some consensus that the closed tree-type system presents fewer chances of exposure (as it guarantees the absence of disconnections during the administration process, and is therefore considered safer [20, 21]).

The analysis of the results grouped by stages (preservation, transport, waste management and administration) showed that administration, followed by waste management, were the stages with the highest risk. This result is consistent with NIOSH considerations [3], which establish that the preparation of an HD (a stage not evaluated in this questionnaire because it is not performed in the home), together with administration and waste management, are the phases of the HD handling process with the highest occupational risk.

Considering the specific route of administration, intravesical instillation of HDs is the route that presents the greatest risk, followed by the administration of prefilled syringes (subcutaneous/intramuscular/intrathecal/intravenous bolus), both ahead of intravenous infusion or ophthalmic administration (administration of eye drops and intravitreal syringes). This result was very interesting because in recent years, the efforts of the industry to design and develop devices that help contain HD exposure have been mainly directed towards intravenous infusion administration (probably due to the inherent complexity of this type of administration and the greater frequency of use in the case of the HDs), leaving critical aspects of other administration routes of “minority” HDs less attended. Hence, it is logical and coherent that the perception of the risk of exposure of these routes is greater.

Perception of risk of exposure according to professional group

Overall, the perception of the risk of exposure to HDs was higher for nursing staff, with significantly higher results when compared with both hospital pharmacists and the group of occupational physicians surveyed, finding no differences between the latter two. When these differences were analyzed according to the different stages of the process (sections of the

questionnaire), it was observed that the weight of these fell in the administration phase, mainly in intravenous and intravesical perfusion administration, due to the discrepancies shown between occupational physicians and pharmacists compared to the nursing group.

Similarly, when each of the questions of the questionnaire was analyzed individually, the perception of risk of exposure by the nursing group was greater for all items except for 2, Q11 and Q18, the latter being related to the intravitreal administration of HDs, an activity carried out mainly by ophthalmologists. Although there was no participation in the questionnaire of ophthalmologists, both pharmacists and occupational physicians, based on their technical-theoretical knowledge, perceived these activities with a higher risk of exposure than the nursing group whose technical knowledge is based primarily on the practice of nursing care.

These results were not surprising because, as already mentioned above, most of the activities evaluated in the questionnaire are carried out, in clinical practice, by nursing staff; therefore, it is consistent that they present a greater perception of risk of exposure, based on the daily management of this type of medication and safety devices.

Limitations

For the analysis of risk, a subjective estimate of the risk of exposure in different scenarios was made based on the perception of the participants in the questionnaire. Although perception may not reflect actual exposure, there are no incidental records or solid evidence that allows establishing the exact risk associated with each stage or procedure. Additionally, the quantitative assessment of HD exposure, considered the *gold standard* in the risk assessment of chemical agents [25], is not applicable to HDs, as it involves a validated sampling strategy and comparison with a reference limit value. In the case of HDs, there is no exposure threshold below which there is certainty that the harmful effect will not occur [26, 27].

Conclusions

The perception of the risk of exposure associated with HD preservation, transport, administration, and waste management was generally moderate, thus tend to the mean values on the probability scale. This result was considered consistent because the assessment of the perception of risk of exposure was carried out considering the existing prevention measures (safety devices, closed system drug transfer devices and personal protective equipment). In turn, this fact demonstrated that the use of all these measures does not completely eliminate what workers consider as risky, and that there are still unresolved critical points in the process.

The perception of risk of exposure was higher for the nursing group for practically the entire questionnaire, the group responsible for most of the activities analyzed in the questionnaire and probably the group with the most knowledge of the real risks of the process and the critical potential exposure points therein. Nevertheless, the selection of different professional healthcare profiles in the survey allowed us to analyze the operations with the greatest difference in the risk perception between groups of professionals and thus enable us to establish preventive measures which better adapt to each situation.

For all the above, HDs should be integrated into a standardized management system, that is a comprehensive system for controlling the hazards associated with the HDs handling process, applicable to any hospital, that allows us to identify which points in the process have the greatest risk as well as how to control them by reporting each of the performed activities with the ultimate aim to improve the safety of patients and health professionals, with resource efficiency maximized and procedural incidents minimized, guaranteeing the quality and safety of the HD handling process in HHUs and hospital units.

It would be desirable that, in the future, a common methodology be followed for the risk assessment of HDs that allows not only monitoring effective preventive planning but also establishing a solid database for the evolution of working conditions that are produced so that preventive management and control can improve day by day. In this sense, having technologies applied to HDs that allow configuring specific management systems in relation to the management and traceability of HDs would provide enormous added value.

Supporting information

S1 Table. English version.

(DOCX)

S2 Table. Spanish version.

(DOCX)

Acknowledgments

The working groups that have collaborated in this study belong to the Spanish Society of Hospital Pharmacy (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria—SEFH), the Spanish Society of Home Hospitalization (Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio—SEHAD) and the National School of Occupational Medicine (Escuela Nacional de Medicina del Trabajo—ENMT) of the Carlos III Health Institute (Instituto de Salud Carlos III—ISCIII). We thank Andrés Navarro, Amparo Burgos, Jose Antonio Marcos and Chelo Jordán for their help in distributing the questionnaire.

To Habiba Chbab, master's degree in English and Spanish for Specific Purposes and doctoral student in Professional and Audiovisual Translation (Research branch: medical translation), for her inestimable collaboration in the translation of this document.

Author Contributions

Conceptualization: Mari Ángeles Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe.

Data curation: Mari Ángeles Bernabeu-Martínez, Julia Sánchez-Tormo.

Formal analysis: Pedro García-Salom, Carmina Wanden-Berghe.

Funding acquisition: Carmina Wanden-Berghe.

Investigation: Julia Sánchez-Tormo.

Methodology: Pedro García-Salom, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe.

Supervision: Mari Ángeles Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom.

Validation: Mari Ángeles Bernabeu-Martínez, Julia Sánchez-Tormo, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe.

Visualization: Carmina Wanden-Berghe.

Writing – original draft: Pedro García-Salom, Carmina Wanden-Berghe.

Writing – review & editing: Julia Sánchez-Tormo, Pedro García-Salom, Carmina Wanden-Berghe.

References

1. Falk K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979 Jun; 1(8128):1250–1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)91939-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)91939-1) PMID: 87722
2. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990 May; 47(5):1033–49. PMID: 2186621
3. Burroughs GE, Connor TH, McDiarmid MA, Mead KR, Power LA, Reed LD. NIOSH Alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2004. Report No.: 2004–165.
4. Erce A, editor. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs: European Policy Recommendations. [Internet]. Brussels, Belgium: Rodhe Public Policy; 2016 [cited 2020 April 12]. <https://bit.ly/2qXKWHG>
5. Braun B, Riehle A, Donofrio K, Hazif H, Loeb JM. Improving patient and worker safety: Opportunities for synergy, collaboration and innovation. Oakbrook Terrace, Illinois USA: The Joint Commission; 2012.
6. Occupational and Safety and Health Administration (OSHA). Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs [Internet]. Washington DC, USA: OSHA, Department of Labor; 2016 [cited 2020 April 12]. <https://bit.ly/3ihoMcs>
7. Pan American Health Organization - World Health Organization (PAHO/WHO). Safe handling of hazardous chemotherapy drugs in limited-resource settings. Washington DC, USA: PAHO/WHO; 2013.
8. de Jong T, Pawlowska-Cypriak K, Hildt-Ciupińska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health (OSH) issues in the healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report. Luxembourg: European Union Publications Office; 2015.
9. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13 Suppl:1–81. PMID: 17933809
10. Hazardous Drug Consensus Group (HDGC). Consensus Statement on the Handling of Hazardous Drugs Per USP Chapter <800> [Internet]. Dillon L. Rad. USA; 2017 [cited 2020 May 29]. <https://bit.ly/2AgStZO>
11. Poveda JL, Zamudio A, Cobos JL, Muedra M, Aparicio J, Barragán MB, et al. Documento de Consenso de Sociedades Científicas: Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas. Madrid, España: Sociedades Científicas Españolas; 2015.
12. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJ. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2013 Sep; 19(3):208–17. <https://doi.org/10.1177/1078155212459667> PMID: 23060485
13. Bernabeu-Martinez MA, García Salom P, Burgos San José A, Navarro Ruiz A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Development of the management of the general process of the handling of hazardous drugs in the home hospitalization units. *Hosp Domic* 2019 Jan; 3(1):9–23. <https://doi.org/10.22585/hospdomic.v3i1.62>
14. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. *PLoS One* 2018 May; 13(5):e0197172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197172> PMID: 29750798
15. Bernabeu Martínez MA, García Salom P, Burgos San José A, Navarro Ruiz A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Consensus to identify the dangerous drugs risks in hospital pharmacy services. *Farm Hosp* 2020 Mar; 44(2):51–61. <https://doi.org/10.7399/fh.11290> PMID: 32452316
16. Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés M de LA, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo RA. Design and validation of a satisfaction survey with pharmaceutical care received in hospital pharmacy consultation. *Farm Hosp* 2015 May; 39(3):152–6. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.3.8366> PMID: 26005890
17. Bonett DG, Wright TA. Sample size requirements for estimating pearson, kendall and spearman correlations. *Psychometrika* 2000 Mar; 65(1):23–8. <https://doi.org/10.1007/BF02294183>
18. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Stat Med* 2002 Apr; 21(9):1331–5. <https://doi.org/10.1002/sim.1108> PMID: 12111881
19. Poveda JL, coordinador. Monografías de farmacia hospitalaria y atención primaria: Medicamentos peligrosos. Barcelona, España: Bayer Hispania SL; 2016.
20. Garate-Echenique L, coordinadora. Sistemas cerrados versus abiertos para la preparación y administración de fármacos citostáticos y biopeligrosos (Grupo 1 NIOSH): Análisis de la evidencia científica, costes y requisitos organizativos. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud, Gobierno Vasco; 2019. Report No.: Informe Osteba D-19-01.

21. González-Haba E, Gaspar Carreño M. Sistemas cerrados desde la preparación hasta la administración de medicamentos peligrosos. *Rev OFIL*. 2018; 28(1):37–42.
22. González-Haba Peña. Evaluación y selección de sistemas cerrados en la elaboración y administración de fármacos peligrosos: Análisis de la seguridad e impacto medioambiental y económico en un servicio de farmacia Hospitalaria [doctoral dissertation]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2018.
23. Besheer A, Mahler H-C, Matter-Schwald A, Barrenechea SM, Vogt M, Chalus P, et al. Evaluation of Different Quality-Relevant Aspects of Closed System Transfer Devices (CSTDs). *Pharm Res* Apr 2020; 37(4):81. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02784-1> PMID: 32274594
24. Costero A, González A, Ortuño M, Benavent A, Añón E. Evaluación del reflujo en los sistemas de administración intravenosa de medicamentos peligrosos: Exposición del personal de enfermería. *RevToxicol* 2018; 35:18–21.
25. Sousa Rodríguez E, Tanarro Gozalo C, Bemaola Alonso M, Tejedor Traspaderne JN. Aplicación de métodos simplificados de evaluación del riesgo químico con efectos para la salud. *Seg Salud Trab* 2008; 28(50):28–39.
26. Arce Valladres J, Arenaza Peña A, Barrueco Fernández N, Cabrerizo Escribano E, Colás Jiménez V, Diez Viñas V, et al. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Madrid, España: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto de Salud Carlos III; 2014.
27. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición durante el trabajo a agentes cancerígenos mutágenos. Madrid, España: INSHT; 2009.

