

Sistemas de seguridad en la preparación de medicamentos peligrosos

Adrián Repilado Álvarez*, Elvira Santiago Prieto, Marta Manso Manrique, Amelia Sánchez Guerrero

RESUMEN

Actualmente existe gran evidencia científica sobre los riesgos asociados a la exposición laboral a los medicamentos peligrosos (MP). Pero esto no siempre ha sido así, conforme se conocían sus mecanismos de acción, sus efectos adversos y las vías de exposición se incrementaron los esfuerzos por limitar la peligrosidad de estos agentes. El envejecimiento de la población, la mayor incidencia de enfermedades, y el aumento en la demanda de tratamientos personalizados, muchas veces clasificados como MP, supone un incremento de la actividad de los servicios de farmacia (SF), que deben cumplir con las exigencias de calidad y seguridad del paciente al mismo tiempo que deben asegurar la salud de los trabajadores. El desarrollo de la tecnología ha permitido disponer de productos sanitarios que posibilitan la contención del MP y protegen al trabajador durante su manipulación. Sin embargo, su eficacia no es total y muchos de estos dispositivos aún no han sido incorporados a la práctica habitual de la preparación de MP en los SF.

– Repilado Álvarez A, Santiago Prieto E, Manso Manrique M, Sánchez Guerrero A. Sistemas de seguridad en la preparación de medicamentos peligrosos. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(425): 860-865.

INTRODUCCIÓN

La primera guía para el manejo de citostáticos fue publicada en 1981 (Harrison, 1981). En 1983, la *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) publicó también un manual de manejo de dichos fármacos (Stolar et al., 1983). Dos años más tarde, la ASHP publicó el “*Technical Assistance Bulletin*” con recomendaciones más específicas para evitar la exposición laboral, que fueron actualizadas en 1990 (ASHP, 1990). En esta actualización se habla por primera vez de medicamentos peligrosos (MP) como una categoría, para incluir fármacos usados fuera del ámbito de la oncología que com-

parten con éstos propiedades de peligrosidad.

En septiembre de 2004, debido a la enorme y creciente evidencia científica acerca de los riesgos que implica su manipulación (Saurel-Cubizolles et al., 1993; Boivin, 1997), el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) publicó la alerta titulada “*Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings*” que incluía un listado con medicamentos que cumplen los criterios para ser considerados MP. A pesar de ello, a día de hoy se sigue produciendo contaminación en áreas expuestas a MP (Beruoyer et al., 2015).

* adrian.repilado@salud.madrid.org; Hospital Universitario Puerta de Hierro – Majadahonda (Madrid).

Según el NIOSH (Figura 1), la estrategia más efectiva para minimizar el riesgo de exposición a MP es la eliminación o sustitución de éstos por otros que no supongan un riesgo para el manipulador. Esto solo ocurriría si los anticuerpos monoclonales –normalmente considerados de menor riesgo (Halsen et al., 2011)– llegaran a desplazar a los medicamentos tradicionalmente usados como tratamiento contra el cáncer.

Una estrategia no tan efectiva pero más fácilmente aplicable es la inversión en **medidas técnicas** de protección adecuadas. Los servicios de farmacia (SF) son referentes en la aplicación de nuevas tecnologías encaminadas a mejorar la seguridad de la preparación con la máxima eficiencia. Aquí se incluye el uso de Sistemas Cerrados de Tránsito de Medicamentos (SCTM), Cabinas de Seguridad Biológica (CSB) y Robots de preparación (abreviado como ARCT, por sus siglas en inglés *Automated Robotic Compounding Technology*).

En el siguiente escalón jerárquico se sitúan las “**medidas administrativas**” que incluyen políticas, normas, protocolos y otras disposiciones dirigidas a mejorar la forma de trabajo. Por ejemplo, se ha señalado que los viales se reciben ya contaminados en su superficie (Redic et al., 2018) y que determinadas presentaciones comerciales requieren mayor manipulación lo que puede aumentar la contaminación (Yoshida et al., 2011). Por ello, algunas compañías farmacéuticas han desarrollado mejoras en las presentaciones de los MP: dosificaciones en jeringas, fármaco en solución o acondicionamiento en contenedores de po-



Figura 1. Jerarquía de intervenciones encaminadas a eliminar el riesgo de exposición laboral a MP. PIT=Protección Individual del Trabajador. Adaptado de NIOSH (2018).

lipropileno resistente, lo cual disminuye la manipulación y evita el riesgo de rotura del envase.

Por último, la estrategia menos eficaz, pero a día de hoy necesaria, es la **protección personal** del trabajador con el uso del equipamiento apropiado que limite la exposición. El presente trabajo pretende transmitir una visión general de los medios técnicos existentes en los Servicios de Farmacia (CSB, SCTM, ARCT y EPI) que intervienen en el proceso de preparación de MP aportando seguridad al trabajador expuesto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. SISTEMAS CERRADOS DE TRANSFERENCIA DE FÁRMACOS (SCTM)

El empleo de agujas y sistemas convencionales de transferencia de medicamentos favorece la formación de aerosoles, la liberación de vapores o el goteo del medicamento en las distintas fases de la preparación y administración. Por este motivo diferentes organismos de referencia proponen el empleo de SCTM para aumentar la seguridad en la elaboración y administración de MP (SEFH, 2016).

Se trata de productos sanitarios de Clase IIa, diseñados para evitar la salida de líquido, vapor y aerosoles del sistema (Nygren et al., 2009). Funcionan impidiendo mecánicamente el paso de conta-

minantes ambientales a la preparación y, también, el movimiento de contaminantes de la preparación al ambiente. De esta forma, se reduce la contaminación de las superficies y se evita la exposición al fármaco (Vyas, 2014) al tiempo que se favorece la estabilidad microbiológica de la preparación (De Prijck et al., 2008). Este hecho permite que se aproveche al máximo el contenido del vial, lo que podría contribuir a optimizar la dosis (Edwards et al., 2013).

Equashield[®], Phaseal[®], Chemoclave[®] y Tevadaptor[®] son algunos de los sistemas cerrados comercializados en España (Delgado et al., 2014). A pesar de que los primeros dispositivos surgieron en los años 90, en España, como en el resto de la Comunidad Europea, todavía no existe legislación específica sobre los SCTM, algo que contrasta con la Farmacopea estadounidense (USP 800) que obliga a su utilización, cuando sea posible, en la preparación de MP y, siempre, en su administración. En el momento de presentación de este trabajo, NIOSH está preparando el protocolo "A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs" para estandarizar los controles que realizarán los propios fabricantes sobre sus dispositivos.

Respecto a las características técnicas se requiere que los dispositivos sean herméticos, antigoteo y prevengan la contaminación

microbiológica. Si cumplen estas especificaciones, la FDA les otorga el código de producto ONB (*optimal normal basis*). Otras características importantes son: evitar la formación de aerosoles, la asepsia, aspectos ergonómicos y de seguridad, no contener látex ni di(2-etilhexil)ftalato, tener capacidad de transferencia total, ser precisos y compatibles con la medicación.

En cuanto a su eficacia, se ha comprobado que su empleo conlleva reducciones variables de la contaminación que llegan a ser del 75% (Siderov et al., 2010), y que aumenta con la experiencia de uso (Nurgat et al., 2018). No obstante, un uso inadecuado de los mismos puede resultar en una mayor contaminación (Zock et al., 2011).

Según una encuesta de la ASPH de 2017, el empleo de SCTM es desigual en función del tamaño del hospital: en Estados Unidos, solo un 46% de los hospitales de menos de 50 camas emplean SCTM mientras que un 91% de los centros de más de 600 camas tienen integrado su uso en la práctica habitual (Schneider et al., 2018).

2. CABINAS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA (CSB)

Se trata de cabinas diseñadas para proporcionar la contención de un agente peligroso ofreciendo protección al trabajador y al ambiente, y según el tipo de CSB, también al material manipulado. La protección se logra mediante la combinación de elementos electromecánicos y electrónicos como el motor, ventilador, filtros, conductos, etc., que generan una barrera formada por la entrada de aire desde el local, a través de una apertura frontal, y por el flujo descendente de aire filtrado estéril (Huang et al., 2009). El nivel de aislamiento proporcionado depende del valor del componente horizontal de la velocidad del aire en la apertura frontal, que puede verse afectado por el entorno de trabajo y los movimientos del personal haciendo que la eficacia en las condiciones de trabajo sea in-

ferior a la que cabría esperar teóricamente (Bonthoux et al., 2009).

Los primeros modelos se proyectaron a comienzos del siglo XX con objeto de mantener un aislamiento microbiológico de agentes infecciosos peligrosos como *Bacillus anthracis* o *Mycobacterium tuberculosis*. Inicialmente el equipo disponía de una caja cerrada con presión negativa, en que el aire entraba en ella atravesando un filtro y se extraía a través de un frasco con una solución desinfectante.

En 1943 Van den Ende construyó oficialmente la primera CSB, que disponía de un quemador para producir un movimiento de aire hacia el área contenida. Los filtros, fabricados con lana de vidrio, permitían una eficacia máxima del 95%, por lo que, tras la extracción del aire, éste debía ser incinerado. En 1961 se desarrollaron los filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) (Gilbert et al., 1961), con una eficiencia mínima de retención del 99,995% de las partículas con diámetro $\geq 0,3 \mu\text{m}$, lo que permite que el aire sea extraído libre de contaminantes pudiendo ser reciclado parcialmente dentro de la cabina o extraído sin necesidad de incineración. En 1965 *Baker Company* lanza la primera cabina de flujo laminar vertical. Esta misma empresa fue pionera en el diseño de pruebas para testar la eficacia de sus propias cabinas (Stuart et al., 1982).

Las mejoras que vendrían a continuación se centraron en proporcionar mayor protección y comodidad al usuario. Pero no fue hasta 1996, cuando la empresa *Thermo Scientific* fabrica la primera CSB para el manejo de citotóxicos, de acuerdo a la norma DIN 12980.

Entre las características consideradas recomendables que debe poseer una CSB para la preparación de citostáticos (clase II) está disponer de sistemas de control de flujo con alarmas, pantalla de trabajo con abertura parcial, sistema de descarga del aire extraído y el uso de 3 filtros HEPA (Balty et al., 2003). En la **Figura 2** se muestra la preparación de un MP en una CSB



Figura 2. Preparación de MP en Servicio Farmacia. Elaboración propia (2019).

tipo II, con un SCTM *tevadaptor*[®]. Actualmente existen diferentes normas internacionales como la UNE-EN-12469:2001 a nivel europeo, o la NSF/ANSI 49-2002 en Estados Unidos, referidas al diseño y utilización de las CSB.

3. SISTEMAS AUTOMATIZADOS O ROBOTS DE PREPARACIÓN (ARCT)

La preparación de MP estériles es un proceso complejo, con numerosos pasos susceptibles de error humano (Rich et al., 2013). Estos pasos consecutivos, que

van desde la orden médica hasta la eliminación de los residuos, pasando por la preparación del tratamiento, deben ser coordinados con el fin de disminuir cualquier mínima posibilidad de error. El coste de todos estos procesos es alto pues incluye materiales como SCTM, CSB, EPI y además genera una elevada carga de trabajo. La robótica permite integrar estos procesos, eliminando el riesgo de exposición laboral y medioambiental a MP.

Los ARCT tienen consideración de **productos sanitarios activos**. La FDA los clasifica como dispositivos médicos de clase II (riesgo moderado). Su principal caracte-

rística tecnológica es la aplicación del análisis gravimétrico, la fotoválidación, o el escaneo de código de barras para hacer preparaciones con una alta precisión y una trazabilidad total.

Los primeros ARCT aparecieron en el mercado en 2007, pero su rendimiento era modesto (Seger et al., 2012). Las versiones sucesivas empiezan a tener un impacto positivo en el funcionamiento de las unidades de preparación (Bhakta et al., 2018). A pesar de ello, según la encuesta nacional de la ASPH sobre prácticas de farmacia en los hospitales de Estados Unidos, durante el año 2017 solo un 0,9% de los hospitales dispone de ARCT (Schneider et al., 2018), un porcentaje que sería menor si se analizara este dato a nivel mundial. Además, su distribución es muy desigual entre los hospitales de diferente tamaño debido a su elevado coste y las dudas sobre su eficiencia en la práctica habitual. Por ello, para su selección es importante tener en cuenta:

- **Mecanismos de seguridad:** la esterilidad de la mezcla, la protección del medio ambiente y de los trabajadores están garantizadas. Sin embargo, un problema común de los ARCT cuando se dosifica en jeringas pequeños volúmenes de fármaco, es la presencia de aire, que obliga a la manipulación posterior con el fin de evacuarlo, exponiendo a los trabajadores a aerosoles del MP (Nurgat et al., 2015). La solución a este problema pasa por sustituir las jeringas por “minibolsas” de suero. El riesgo de error de medicación para el paciente se minimiza, pues integran numerosos controles de seguridad. Respecto a la precisión y reproducibilidad, mejoran la obtenida con la preparación manual.
- **Flexibilidad:** es la capacidad para elaborar una mezcla a partir de diferentes presentaciones del fármaco. Un problema es que, como medida de seguridad, el sistema no permite la

introducción de viales parcialmente usados, por lo que se ha propuesto el uso complementario de SCTM que permitan asegurar la estabilidad microbiológica de estos viales hasta su preparación manual posterior (Pedersen et al., 2015).

- **Grado de complejidad para llevar a cabo la instalación.**
- **Rendimiento:** la baja velocidad en la preparación es el talón de Aquiles de los ARCT; por ejemplo, 7 horas de trabajo continuo del robot *CytoCare* equivalen a 2-3 horas del personal de farmacia (Nurgat et al., 2015). Por otro lado, los hospitales de día donde se administran los tratamientos suelen tener picos de actividad. Esto supone que se produzcan cuellos de botella que repercuten en los tiempos de espera, lo cual hace que en ocasiones el personal deba preparar manualmente los tratamientos en cola. Una adecuada planificación adelantada de las preparaciones, junto con la citación escalonada de los pacientes ambulatorios, evitaría que se deriven tratamientos para su preparación de forma manual.
- **Facilidad de manejo:** se requiere un operador para asegurar un flujo de trabajo continuo del robot y verificar las operaciones. La curva de aprendizaje hace que la productividad inicial sea baja, pero mejora con la experiencia.
- **Conexión con los sistemas informáticos del hospital.**
- **Coste:** este es el principal inconveniente para acceder a los ARCT. Dado que el robot puede considerarse un sistema cerrado (por operar en una sala ISO clase 5 o superior) su empleo podría evitar la necesidad de usar SCTM, todo lo cual podría contribuir a la recuperación de la inversión (Bhakta et al., 2018).
- **Fiabilidad y experiencia del fabricante:** idealmente, el robot debería estar operativo 7 horas al día, 5 días a la semana. Sin embargo, los problemas téc-

nicos, actualizaciones y mantenimiento de los ARCT hacen que esté fuera de servicio un porcentaje de tiempo variable (10%-29%), derivando tratamientos para su preparación manual.

4. EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL (EPI)

El RD 773/1997 los define como “cualquier equipo destinado a ser llevado o sujetado por el trabajador para que le proteja de uno o varios riesgos que puedan amenazar su seguridad o su salud, así como cualquier complemento o accesorio destinado a tal fin”. En la preparación de MP, además de proteger al trabajador, pueden tener la finalidad de prevenir la transmisión de un posible agente biológico desde el trabajador que manipula el MP a la preparación. Por ello se les conoce como **productos de uso dual o uso doble**.

Dado que los EPI protegen únicamente al trabajador que los lleva, su uso debe ser considerado como la última barrera de protección frente al riesgo de exposición a MP, debiendo anteponerse los medios técnicos de prevención colectiva que limiten los riesgos. Al no evitarlos completamente, el empleo de EPI es necesario para garantizar la seguridad del trabajador expuesto. En este sentido concluía un estudio llevado a cabo en dos hospitales de Japón (Sugiura et al., 2011), que detectó contaminación con ciclofosfamida en las superficies del entorno de trabajo de los dos hospitales a pesar del empleo de CSB; sin embargo, solo se detectó contaminación con este mismo citostático en la orina del personal del hospital que manipulaba el MP sin EPI adecuado.

Además, para garantizar que la utilización de los equipos se realice conforme a lo dispuesto en la legislación vigente, es importante que los trabajadores reciban la formación adecuada.

La **clasificación** de los EPI distingue 3 categorías en función de su diseño y de la peligrosidad del

agente contra el que protegen. Los EPI destinados a la manipulación de MP son los de categoría III, de diseño complejo, que protegen contra peligro mortal o sustancias que puedan dañar gravemente y de forma irreversible la salud.

A continuación se describen las características que deben tener algunos componentes de los EPI relativas a la preparación de MP:

- **Guantes:** protegen las manos del trabajador, impidiendo que el MP entre en contacto con la piel. Al mismo tiempo evitan la contaminación microbiológica de la preparación.

La USP 800 exige el uso de 2 pares de guantes para la manipulación de MP. NIOSH también lo recomienda. Sin embargo, es una práctica poco habitual (Boiano et al., 2014). El INSHT, no obstante, deja a criterio de los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales la posibilidad de usar un solo par de guantes (si cumple la norma americana), lo que proporciona una mayor comodidad y mayor sensibilidad para manipular el MP. La norma americana D6978-05 testa su eficacia frente a 9 agentes quimioterápicos y asegura un límite máximo de permeabilidad que permite que sean clasificados como guantes para citostáticos.

Respecto a los materiales, aunque ningún material es totalmente impermeable, se recomienda que sean de **poli-cloropreno, nitrilo o poliuretano**. Se deberían evitar aquellos que contengan látex, por su alergenicidad (Guimaraens et al., 1992) y alta permeabilidad (Wallemacq et al., 2006), y los de policloruro de vinilo por su mayor permeabilidad (Laidlaw et al., 1984). La USP recomienda que no contengan polvo (talco).

- **Bata:** su finalidad principal es evitar que derrames o salpicaduras del MP puedan ser absorbidos por la piel del manipulador.

Aunque hay unas normas estandarizadas en desarrollo (Connor et al., 2015), en la fecha de publicación de este trabajo no existen unos estándares específicos relativos al empleo de batas en la preparación de MP, por lo que son los propios fabricantes quienes testan y certifican la eficacia de la protección contra estos agentes. Esto ha llevado a casos en los que batas, publicitadas como "de protección específica contra citostáticos" han demostrado ineficacia en estudios independientes (Harrison et al., 1999).

La USP 800 recomienda las batas desechables fabricadas con **polipropileno** o **vinilo recubierto de polietileno-polipropileno** u otros materiales laminados, puesto que ofrecen mejor protección que las no recubiertas. Además, es recomendable que sea un material no tejido a base de poliolefinas, a fin de que no desprendan partículas ni fibras. Sin embargo, los materiales más impermeables son también los más incómodos ya que apenas transpiran. En lo referente al diseño, deben ser cerradas en la parte delantera, de mangas largas, con puños elásticos y sin costuras o aperturas que puedan favorecer el paso de MP.

- **Mascarilla:** son EPI respiratorios que disponen de un elemento filtrante que evita que los vapores, aerosoles, partículas y gotículas del MP en suspensión puedan ser inhaladas. Suelen tener un *clip* moldeable y una válvula de exhalación que facilitan la adaptación a la cara, la respiración y el confort del trabajador.

Su uso es obligatorio en las salas de preparación de MP. Deben cumplir la norma UNE-EN 149:2001+A1:2010. Esta normativa clasifica las mascarillas en función de factor de protección nominal (FPN): Las de clase FP3 son las que proporcionan mayor protección. A pesar de ello, la fuga total de partículas de tamaño $>0,6 \mu\text{m}$ puede ser de hasta un 5%.

- **Protección ocular:** muchos MP pueden resultar irritantes a nivel ocular. Para evitar el contacto de MP con los ojos, la USP recomienda el uso de gafas. La SEFH sugiere que sean de montura integral (tipo B) y protección lateral, panorámicas, con campo de uso símbolo 5, que garantiza la protección frente a gas y polvo fino. Su uso se considera una buena práctica en la preparación de anticuerpos (Alexander et al., 2014).

CONCLUSIONES

La tecnología ha permitido disminuir el grado de exposición laboral a medicamentos peligrosos (MP). Su constante evolución justifica la necesidad de valorar de forma continuada la selección e incorporación de nuevas técnicas en los Servicios de Farmacia.

Productos sanitarios como los sistemas cerrados de transferencia de fármacos (SCTM) resultan favorables en términos de seguridad laboral, si bien es cierto que su elevado coste hace necesaria una selección correcta que garantice el uso eficiente de los recursos.

La automatización e integración de todos los procesos de la preparación gracias a los Sistemas automatizados o robots de preparación (ARCT) limita el personal expuesto a los MP y disminuye el riesgo de error. Entre sus características destacan su precisión y seguridad; a pesar de ello, a día de hoy, su alto coste y corto recorrido hace que no sea una estrategia fácilmente asumible para todos los hospitales.

Los equipos de protección individual (EPI) deben emplearse como última barrera de protección necesaria para el trabajador. El cumplimiento de las normas técnicas y estándares cada vez más exigentes garantizan la calidad de los EPI. Además, es necesaria la formación del personal para asegurar la correcta colocación y uso de estos equipos.

BIBLIOGRAFÍA

- 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: Australian consensus guidelines for MAB. *Intern Med J*. 2014; 44(10): 1018-26.
- ASHP Council on Professional Affairs. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 1990; 47(5): 1033-49.
- Balty I, Belhanini B. Postes de sécurité microbiologique. Postes de sécurité cytotoxique. Choix et utilisation. INRS. 2003; 193: 37.
- Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussiè-res JF. Multicenter Study of Environmental Contamination with Antineoplastic Drugs in 36 Canadian Hospitals: A 2013 Follow-up Study. *J Occup Environ Hyg*. 2015; 12(2): 87-94.
- Bhakta SB, Colavecchia AC, Coffey W, Curlee DR, Garey KW. Implementation and evaluation of a sterile compounding robot in a satellite oncology pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018; 75(11 Supplement 2): S51-7.
- Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*. 2014; 11(11): 728-40.
- Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 1997; 54(8): 541-8.
- Bonthoux F, Braconnier R. Fluid Dynamics of Cytotoxic Safety Cabinets. *Ann Occup Hyg*. 2009; 54(2): 236-46.
- Connor TH, Power LA, Massoomi F, Polovich M. Are Gloves and Gowns Safe for Handling Chemotherapy?: *Pharm Purch Prod*. 2015; 12(1): 2-4.
- De Prijck K, D'Haese E, Vandenbroucke J, Coucke W, Robays H, Nelis HJ. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Lett Appl Microbiol*. 2008; 47(6): 543-8.
- Delgado Latorre A, Lacasa Arregui C, Álvarez Payero M. Sistemas cerrados de transferencia de fármacos. *Panorama Actual Med*. 2014; 38(378): 1020-4.
- Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, Pang JL, Chasick AH, Hightman CM, et al. Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2013; 19(4): 338-47.
- Gilbert H, Palmer JH, US Atomic Energy Commission. High efficiency filter units. 1961. Oak Ridge, Tennessee: United States Atomic Energy Commission, Technical Information Service Extension, 1961.
- Guimaraens D, Gonzalez MA, Condé-Salazar L. Occupational allergic contact dermatitis and anaphylaxis from rubber latex. *Contact Dermatit*. 1992; 26(4): 268-9.
- Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs - the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract*. 2011; 17(1): 68-80.
- Harrison BR, Kloos MD. Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 1999; 5(2): 61-6.
- Harrison BR. Developing guidelines for working with antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1981; 38(11): 1686-93.
- Huang RF, Chou CI. Flow and Performance of an Air-curtain Biological Safety Cabinet. *Ann Occup Hyg*. 2009; 53(4): 425-40.
- Laidlaw JL, Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Matney TS. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1984; 41(12): 2618-23.
- NIOSH. CDC. Hierarchy of Controls. NIOSH Workplace Safety and Health Topic. 2018.
- Nurgat Z, Faris D, Mominah M, Vibar A, Al-Jazairi A, Ewing S, et al. A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot. *Am J Health-Syst*. 2015; 72(12): 1036-45.
- Nurgat ZA, Lawrence M, Elhassan TA, Al Nahedh M, As-hour M, Alaboura D, et al. Comparison of closed system transfer devices for turnaround time and ease of use. *J Oncol Pharm Pract*. 2018; 1078155218781900.
- Nygren O, Olofsson E, Johannson L. NIOSH Definition of Closed-System Drug-Transfer Devices. *Ann Occup Hyg*. 2009; 53(5): 549.
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2014. *Am J Health-Syst Pharm*. 2015; 72(13): 1119-37.
- Redic KA, Fang K, Christen C, Chaffee BW. Surface contamination of hazardous drug pharmacy storage bins and pharmacy distributor shipping containers. *J Oncol Pharm Pract*. 2018; 24(2): 91-7.
- Rich DS, Fricker MP, Cohen MR, Levine SR. Guidelines for the Safe Preparation of Sterile Compounds: Results of the ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit of October 2011. *Hosp Pharm*. 2013; 48(4): 282-94.
- Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet Lond Engl*. 1993; 341(8854): 1169-71.
- Schneider PJ, Pedersen CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018; 75(16): 1203-26.
- SEFH. Monografías Farmacia Hospitalaria Medicamentos Peligrosos. 2016 (6).
- Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs. *J Oncol Pract*. 2012; 8(6): 344-9.
- Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; 16(1): 19-25.
- Stolar MH, Power LA, Viele CS. Recommendations for handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm*. 1983; 40(7): 1163-71.
- Stuart DG, Greenier TJ, Rumery RA, Eagleson JM. Survey, performance and use of biological safety cabinets. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1982; 43: 265-70.
- Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm*. 2011; 17(1): 14-9.
- Van den Ende M. An apparatus for the safe inoculation of animals with dangerous pathogens. *J Hyg*. 1943; 43: 189-94.
- Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *J Oncol Pharm Pract*. 2014; 20(4): 278-87.
- Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63(6): 547-56.
- Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *J Oncol Pharm Pract*. 2011; 17(1): 29-38.
- Zock MD, Soeffje S, Rickabaugh K. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. *J Oncol Pharm Pract*. 2011; 17(1): 49-54.