



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Use of closed systems in the Hospital Pharmacy

Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia

María Forte Pérez-Minayo¹, Eva Castillo Bazán², Marta Hernández Segurado², María Ángeles Arias Moya², Paloma Pelegrín Torres¹ and Francisco Javier Bécares Martínez³

Pharmacy Unit. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. ¹Pharmacy Degree. Resident Hospital Pharmacist. ²Pharmacy Degree. Hospital Pharmacy Specialist. Specialist Pharmacist in the Area of Cytostatics and Intravenous Compounds. ³Degree in Pharmacy and Medicine. Specialist in Hospital Pharmacy. Head of Department.

Abstract

Objective: In the setting of the increasing use of closed systems for reconstitution and preparation of these drugs, we intend to analyze the correct use of these systems in the Hospital Pharmacy, with the objective to minimize the risks of exposure not only for those professionals directly involved, but also for all the staff in the unit, taking also into account efficiency criteria.

Method: Since some systems protect against aerosol formation but not from vapours, we decided to review which cytostatics should be prepared using an awl with an air inlet valve, in order to implement a new working procedure. We reviewed the formulations available in our hospital, with the following criteria: method of administration, excipients, and potential hazard for the staff handling them. We measured the diameters of the vials. We selected drugs with Level 1 Risk and also those including alcohol-based excipients, which could generate vapours.

Outcomes: Out of the 66 reviewed formulations, we concluded that 11 drugs should be reconstituted with this type of awl: busulfan, cabazitaxel, carmustine, cyclophosphamide, eribulin, etoposide, fotemustine, melphalan, paclitaxel, temsirolimus and thiotepa; these represented an 18% of the total volume of formulations.

Conclusions: The selection of healthcare products must be done at the Hospital Pharmacy, because the use of a system with an air valve inlet only for those drugs selected led to an outcome of savings and a more efficient use of materials. In our experience, we confirmed that the use of the needle could only be avoided when the awl could adapt to the different

Resumen

Objetivo: En el contexto del auge de los sistemas cerrados para la reconstitución y preparación de estos fármacos, se propone analizar el uso correcto de estos sistemas en el servicio de farmacia, con el objetivo de minimizar los riesgos de exposición no solo de los trabajadores expuestos, sino de todos los trabajadores del servicio, atendiendo también a criterios de eficiencia.

Método: Puesto que algunos sistemas protegen frente a la formación de aerosoles pero no frente a vapores, decidimos revisar qué citostáticos debían prepararse con un punzón que constase de una válvula de admisión de aire para implementar un nuevo procedimiento de trabajo. Se revisaron las presentaciones disponibles en nuestro hospital atendiendo a: vía de administración, excipientes y riesgo para el personal manipulador, y se midieron los diámetros de los viales. Se seleccionaron tanto los fármacos de riesgo 1 como aquellos cuyos excipientes incluyen vehículos alcohólicos, susceptibles de formar vapores. **Resultados:** De las 66 presentaciones revisadas, un total de 11 fármacos debían reconstituirse con este tipo de punzón: busulfán, cabazitaxel, carmustina, ciclofosfamida, eribulina, etopósido, fotemustina, melfalán, paclitaxel, temsirolimús y tiotepa; representando un 18% respecto al volumen total de presentaciones.

Conclusiones: La selección de los productos sanitarios debe realizarse desde los servicios de farmacia, ya que la utilización de un sistema con válvula de admisión de aire para tan solo los fármacos seleccionados supuso un ahorro y un empleo más eficiente del material. Desde nuestra experiencia comprobamos que el uso de la aguja solo podía relegarse si el punzón se adaptaba a las diferentes presentaciones de citostáticos, y esto solo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.forte@fjd.es (María Forte Pérez-Minayo).

Recibido el 5 de octubre de 2015; aceptado el 22 de enero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9994



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

formulations of cytostatics, and this is only possible when different types of awls are available. Besides, connections were only really closed when a single awl was used for each vial. The change in working methodology when handling these drugs, as a result of this study, will allow us to start different studies about environmental contamination as a future line of work.

KEYWORDS

Cytostatic agents; Closed systems; Occupational exposure

Farm Hosp. 2016;40(2):102-117

Contribution to scientific literature

To minimize the risks represented by handling cytostatic agents, not only for the staff involved but also for all professionals working in the Hospital Pharmacy.

There are certain publications within scientific literature addressing the administration of these drugs with closed systems, mostly targeted at nursing staff in Day Hospitals; but there are very limited data about how to handle these drugs in the Hospital Pharmacy taking into account their characteristics. Given the increasing concerns about the potential occupational risk involved in handling these drugs, we believe it is important to publish this type of procedures, in order to create awareness in other hospitals. The outcomes reached will involve a change in working methodology at the time of drug reconstitution.

Introduction

The term cytostatic includes a wide group of medications with very different mechanisms of action, but with the common characteristic of interrupting the cellular cycle at any of its stages. This property leads to their use in the treatment of neoplastic diseases, as single therapy or in combination with radiotherapy and/or surgery.

The constant evolution of hospital protocols, the use of new techniques, and the launch of new medications, have allowed an increase in the number of treatable patients and success expectations. Despite this, it must not be forgotten that these are very active drugs, with a high potential toxicity. There are data showing that a continuous and prolonged exposure to small doses can have mutagenic and carcinogenic effects on the staff handling them.

Given that it has not been possible to determine clearly the toxic effects at long term of the exposure to these drugs (mostly due to the inconsistencies between the different tests used for determining toxicity), the potential occupational risk entailed and the consequences they can cause, it becomes essential to adopt measures to help to reduce said exposure, and to guarantee optimal working conditions. In this sense, the most adequate action will be prevention.

In order to prevent any possible harmful effects caused by inadequate handling, an appropriate work sys-

tem must be implemented, and certain action measures must be adopted when faced with any situation which involves cytostatic medications.

PALABRAS CLAVE

Agentes citostáticos; Sistemas cerrados; Exposición ocupacional

Farm Hosp. 2016;40(2):102-117

tem must be implemented, and certain action measures must be adopted when faced with any situation which involves cytostatic medications.

Moreover, the centralization of these procedures in Hospital Pharmacy Units will guarantee higher safety for the worker and for the environment, reducing as much as possible the risk of exposure¹⁻⁴.

One of the most usual sources of environmental contamination by cytostatics, both during reconstitution and in administration, is the use of standard syringes which generate aerosol at the moment of being extracted of the container through the septum. There is also aerosol when the product contained in the inner walls of the syringe is expelled out during plunger withdrawal. In order to avoid this type of contamination, it is recommended to use the so-called Closed Systems⁵.

After being launched in the market, Closed Systems have been gradually implemented in hospitals with the aim of eliminating needles. A *Closed System Drug Transfer Device* refers to a system which does not allow the transfer of environmental contaminants mechanically inside the device, or the leak of dangerous molecules outside of it. In principle, a closed system is a device which prevents the exchange of non-filtered air or contaminants with the ambient air⁶.

In Spain, these devices are considered healthcare products, regulated by Royal Decree 1591/2009, and classified within the Class IIa⁷. On the other hand, occupational exposure to cytostatic drugs is included within the setting of rules about protection of workers against risk related with exposure to carcinogenic agents (Royal Decree 665/97); and therefore, according to its ruling, the use of Closed Systems should be prioritized⁸.

We cannot forget that it is the role of the Pharmacist to select those healthcare products to guarantee environmental safety, microbiological safety, convenience, optimal cost, and reduction in workload.

Since approximately one year and a half ago, our hospital has been incorporating closed systems, both for preparation and administration of cytostatic agents.

This was started by the Day Hospital, where the volume of treatments reaches approximately 1000 administrations per month, and there are 6 workers, including nurses and nursing assistants.

Subsequently, the implementation in Day Hospital was followed by the rest of the hospital units involved. During 7 days, training was conducted at the Hospital Pharmacy Unit with those nurses and pharmacy technicians who conduct work in the laboratory fume hood and with a workload close to 2000 preparations per month; afterwards, training continued with the Hospitalization Units for Oncology and Haematology.

On our hand, in the Hospital Pharmacy and for the area relevant to us, which is preparation, a universal awl was initially chosen as the device use for reconstitution of these drugs. The model selected (SmartSite® Dispensing Pin) (Figure 1) could be connected to all vials.

Awls are perforators for vial access without a needle for reconstitution and dilution of medications. The FDA (*Food and Drug Administration*) requires all devices to meet the following criteria: being airtight, non-drip, and preventing microbiological contamination (0.22 micron filter)⁹.

After approximately one year and a half of usage, it was observed that the implementation of this system had not led to the elimination of the use of needles by the staff in charge of preparation; and therefore, there was no elimination of the risks entailed. It was also observed that the universal awl was not used in a high proportion of the preparations (only in approximately 40%), due to different reasons: awl quality, poor connection of the awl to the different vial sizes, worse utilization of small rests of drugs, etc. One single awl per vial was not used either, and therefore connections continued being non-closed. Besides, the device available protected the working staff against aerosols, but not against the vapours generated by some drugs (in the same way as HEPA filters, which are able to trap particles and aerosols, but not vapours, which would therefore move around freely).

The resources available so far in the Hospital Pharmacy for cytostatic preparation were: extensions, 3-part luer-lock syringes, and universal awls (Figure 1) which presented the following characteristics:

- Drug-transfer awl (with ventilation)
- Needleless system
- 0.1ml purge volume
- System length: 6.4cm
- Universal connector
- Hydrophobic filter for air entry: it prevents an increase in pressure in the vial.

The objective of this article is to review the suitability of the Closed Systems used at the Hospital Pharmacy for reconstitution of the cytostatic drugs used in our centre, which is necessary in order to ensure the safety and efficiency of the process.

Secondarily, it was considered to quantify the savings represented by using these materials according to the review conducted.

Method

A working procedure was implemented within the setting of the compulsory periodical review of all Standard Working Procedures (SWPs) for the Hospital Pharmacy, and given the concerns about an increasingly higher occupational risk, taking a closer look at the adequate use of closed systems during the reconstitution process for cytostatic drugs.

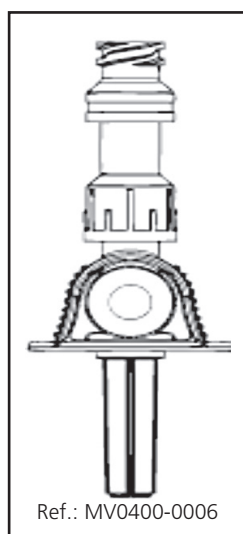
After the bibliographic review, it was recommended to have different types of awls available, in order to adapt to the characteristics of the different cytostatic medications, so that the use of needles was no longer necessary, and that all the staff, both handling and not handling these drugs, became protected against those drugs which generated vapours. This would achieve a complete implementation of the use of closed systems, without representing a high increase in the cost of this type of healthcare materials; that is to say, each type of awl would be used according to the characteristics of the medication.

The primary variable of the study was the use of the most adequate awl according to the characteristics of the drug.

A review of the product specifications was conducted for the different awls selected, as well as for the different cytostatic drugs, in order to be able to reconstitute the vials using different types of awls based on the potential level of contamination of the compound, and the level of carcinogenicity of the cytotoxic drug.

The variables considered were:

- The most frequently used drugs (in number of vials), according to the use within the two last months; the study was subsequently extended in order to include all the formulations available in the hospital. Monoclonal antibodies were initially excluded, as these are not *Hazardous Drugs* (drugs which require additional handling and entail risk of exposure for healthcare professionals and those who can get in contact inadvertently with them¹⁰) or chemotherapy in its strict sense.



Ref.: MV0400-0006

Figure 1. SmartSite® Dispensing Pin.

- Perishable / way of administration: Preparation in syringe or saline solution.
- Vehicles of the drug: Review through product specifications of the excipients of all our formulations for cytostatic drugs¹¹, detecting those with alcohol-based solvents (those likely to generate vapours).
- Risk for the staff handling the different cytostatic drugs: According to the classification by the IARC (International Agency for Research on Cancer)¹², based on tests on carcinogenesis, and the classification by the NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)¹³, screening those drugs with the highest risk for the staff handling them.
- Diameter of the vial head (in millimetres): All formulations were measured.

In order to select which drugs should be reconstituted with an awl with air inlet valve (able to trap vapours), both the carcinogenic potential and the excipients of the drugs were assessed. In order to evaluate the level of carcinogenicity, the classification by the IARC¹² and the classification by the NIOSH¹³ were used, and those drugs with the highest risk were selected (Risk 1).

The selection criteria for the most adequate awl were:

- Awl with air inlet valve: Cytostatic drugs with Risk 1 for the staff, as well as those with excipients containing alcohol-based vehicles, should be reconstituted using the awl with air inlet valve (Figure 3), measuring 13 or 20 mm depending on the head of the vial (one per each vial); some of the drugs met both criteria.
- Basic awl: In principle, the other awl can be used for the rest of the drugs, given their characteristics (measuring 13 or 20 mm depending on the head of the vial, and also one per each vial) (Figure 2).

After this, the estimated costs of the introduction of the awl with air inlet valve were assessed. Two scenarios were considered: one where only this type of awl would be used in all cases, and another where it would only be used for those drugs which require it. The estimate was prepared taking into account the use within the 2 last months before the review, and considering that the cost of the awl with air inlet valve is approximately 4 times higher than the cost of the normal awl.

Data collection was conducted through an Excel spreadsheet. The sample size was not calculated, because the study was conducted based on the formulations available in our centre. The objective was descriptive; and therefore, a descriptive analysis was conducted for the variables previously described. The study variables were qualitative, and were expressed as counts or percentages.

The work schedule appears on Table 1.

Results

Table 2 shows the results of the study on the formulations of cytostatic drugs available in our centre. Out

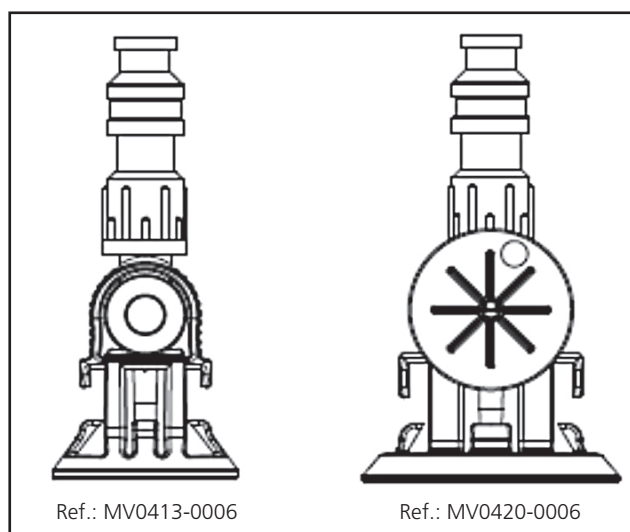


Figure 2. SmartSite® Vented Vial Access Device.

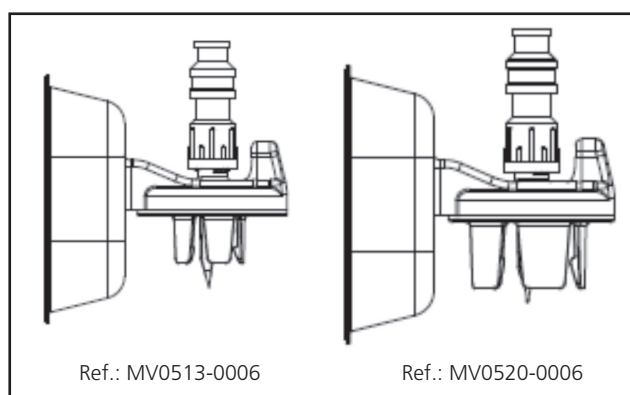


Figure 3. SmartSite® VialShield Closed Access Device.

of the 66 formulations assessed, there were 11 drugs in our hospital which turned out to be likely to require special handling: busulfan, cabazitaxel, carmustine, cyclophosphamide, eribulin, etoposide, fotemustine, melphalan, paclitaxel, temsirolimus, and thiopeta (15 mg and 100 mg) (see Table 3), which represented 18% (12/66) of the total volume of formulations.

Regarding the measurements of the vial diameters, practically all of them were 20mm or 13mm.

However, it was considered necessary to have two types of awl available, each one in two sizes:

- A simpler one, and similar to the one available so far (but better adapted to each vial) (Figure 2), with the following characteristics:
 - Device for access to transfer
 - Needleless system
 - Purge volume: 0.1 ml
 - System length: 6 cm
 - Vented filter
 - Aerosol trap
 - Diameter of the vial access device: 13 and 20 mm;

Table 1. *Work Schedule*

ACTIVITIES	MONTHS (weeks)			
	January	February	March	April
Review of bibliography and product specifications of cytostatic drugs	XXXX			
Estimation of use and request for estimate		XXXX		
Approval of the estimate by the Purchase Department			XXXX	
Request of materials and delivery			XXXX	
Staff training and refining the system for its use				XXX

– and another one, more sophisticated and with air inlet valve, for those drugs which required protection against vapours (Figure 3); the following are its most important characteristics:

- Device for access to transfer
- Needleless system
- Purge volume: 0.1 ml
- System length: 6.5cm
- Air inlet valve
- Diameter of the vial access device: also 13 and 20 mm.

The estimated annual use of awls with air inlet valve (Figure 3) was:

- 13 mm SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device awls » approximately 300/year
- 20 mm SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device awls » approximately 400/year

Regarding cost, an estimate was prepared with the foreseen annual use of awls. We considered two scenarios: an overall one, assuming that all drugs presented the same risk and were likely to generate vapours, and a specific one, taking into account the study conducted. In the first one, using the awl with air inlet valve for all the formulations (around 24,000 total preparations / year, extrapolating the data for monthly preparations obtained from our application Farmis Oncofarm® at 12 months), the annual spending on awls was estimated in 105,600 €/year. In the second one, if the awl with air inlet valve was used only for the formulations selected (around 4,300 preparations/year), and the basic awl for the rest of preparations (estimated by difference), the estimated annual spending was reduced to 42,560 €/year. Therefore, the use of the awl with air inlet valve according to Scenario 2 represented annual savings of approximately 60% compared to its use according to Scenario 1, thus achieving a more efficient use of awls.

Discussion

Concerns about a potential occupational risk appeared after the publication by Falck in 1979, which showed evidence, through the application of the Ames Test, of the presence of mutagenicity in urine concentrates of

nurses who handled cytostatic drugs. The values of mutagenicity obtained were higher than those of the staff not exposed, who were used as control, and increased as the week progressed, thus suggesting that the source of mutagenicity could be the absorption of cytostatics as a consequence of occupational exposure¹⁴.

At the beginning of the eighties, *The Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) started to become concerned about the occupational exposure of healthcare staff to these substances, and in 1999 they published a technical manual about the control of occupational exposure to cytotoxic compounds¹⁵. More recently, *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) and *The American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) have published recommendations for safe handling of cytotoxic drugs^{16,17}.

On the other hand, there are various published studies which intend to quantify the level of exposure of healthcare staff, with the objective of determining a threshold level, and which state the existence of contamination in the work surfaces during the handling of cytotoxic compounds^{18,19}.

Regarding the need for special handling of those compounds which contain alcohol-based excipients likely to generate vapours, and which therefore represented real contamination, Connor *and col.* concluded that some cytostatic drugs presented a pressure of vapour low enough to cause vaporization at room temperature; this study demonstrated that cyclophosphamide, carmustine and mechlorethamine behaved like mutagens in Ames test, if the cytostatic and the reactive (the culture plates) were put together in a closed setting at a temperature of 23°C, without needing to be in direct contact (adding on the cytostatic to the culture plates)²⁰. More recently, NIOSH suggested a protocol to determine the efficacy of closed systems in vapour containment, using isopropyl alcohol as tracer²¹.

Even if we have not yet conducted surface contamination tests in our centre after implementing these systems, there are various studies supporting the use of closed systems^{22,23}.

In spite of current recommendations already establishing drug-transfer devices as measures for occupational protection and prevention, that is to say, closed and needleless systems (NIOSH), because they represent

Table 2. Review of the formulations of cytostatic drugs

Item	Excipient vehicle	Risk	Ø vial (mm)
ACTINOMYCIN D 500 MCG VIAL	powder	3	13
ASPARAGINASE 10.000 UI (E.COLI) VIAL C/10 ME	powder	NE	13
AZACITIDINE 100 MG VIAL INJECTABLE SUSPENSION	aqueous	2A	20
BCG (ONCO TICE) VIAL 80 MG	powder	NE	13
BENDAMUSTINE 100 MG VIAL C/5	powder	NE	20
BENDAMUSTINE 25 MG VIAL	powder	NE	20
BLEOMYCIN 15 UI 1 VIAL + 1 AMPOULE	aqueous	2B	17
BORTEZOMIB 3.5 MG 1 VIAL INJECTABLE POWDER SOLUTION	powder	NE	13
BUSULFAN (6 MG/ML 8 VIALS 10 ML PERFUSION)	dimethylacetamide	1	13
CABAZITAXEL 60 MG VIAL 1.5ML	alcohol-based/aqueous	NE	20
CARBOPLATIN 450 MG INJECTABLE SOLUTION 45 ML	aqueous	NE	20
CARMUSTINE 100 MG VIAL C/1 ME	alcohol-based/aqueous	2A	20
CYCLOPHOSPHAMIDE 1 G 1 VIAL INJECTABLE POWDER SOLUTION	powder	1	20
CIDOFOVIR VIAL 375 MG	aqueous	NE	13
CISPLATIN 100 MG VIAL 100 ML	aqueous	2A	20
CYTARABINE 100 MG 100 VIALS	aqueous	NE	20
CYTARABINE 500 MG 25 VIALS	aqueous	NE	20
CYTARABINE LYPOSOMAL 50 MG VIAL	aqueous	NE	13
CLADRIBINE 10 MG 7 VIALS 10 ML	aqueous	NE	20
CYMEVENE 500 MG 5 VIALS	powder	NE	20
DACARBAZINE 500 MG 1 VIAL POWDER PERFUSION	powder	2B	20
DAUNOBLASTINE 20 MG 1 VIAL 1 AMP 10 ML	powder	NE	20
DECITABINE (DACOGEN) 50 MG VIAL	powder	2A	20
DOCETAXEL (20 MG/ML VIAL CONCENTRATE FOR PERFUSION 8 ML)	alcohol-based	NE	20
DOXORUBICIN LYPOSOMAL (MYOCET) 50 MG 2 VIALS	powder	2A	20
DOXORUBICIN 50 MG 1 VIAL SOLU 25 ML	aqueous	2A	20
DOXORUBICIN LYPOSOMAL PEG (CAELYX) 20 MG 1 VIAL 10 ML LYPOS	aqueous	2A	20
DOXORUBICIN TEDEC 50 MG 1 VIAL	powder	2A	20
EPIRUBICIN 50 MG 25 VIAL SOLU	aqueous	NE	20
ERIBULIN 0.44 MG/ML VIAL 2 ML	alcohol-based/aqueous	NE	13
ETOPOSIDE 20 MG/ML 1 VIAL 5 ML	alcohol-based	1	20
FLUDARABINE 50 MG 5 VIALS	aqueous	NE	13
FLUOROURACIL 50 MG/ML VIAL 100 ML	aqueous	3	20
FOSCAVIR 24 MG/ML VIAL 250 ML	aqueous	NE	33

the only way to guarantee both the asepsis of the compounds and the protection of the handling staff²⁴, there are very limited data about the use of these systems in Hospital Pharmacies according to drug characteristics.

Our working procedure has been recently introduced, and has been in place for some months only, but it has represented a new approach to work in the area of cytostatic drugs. The workers have adapted well, and

are actively involved so that the improvement practice will really represent a benefit in their working conditions. Besides, using the awl with air inlet valve for a group of medications only, instead of for all the preparations, entails savings in healthcare materials.

In the case of monoclonal antibodies, these are potentially toxic drugs too, but not cytostatic as such, because they present a different toxicity profile where normal cells

Item	Excipient vehicle	Risk	Ø vial (mm)
FOTEMUSTINE (MUSTOFORAN) 208 MG 1 VIAL+AMPOULE 4 ML	powder	NE	20
GEMCITABINE (2 G 1 VIAL)	aqueous	NE	20
GEMCITABINE 1 G 1 VIAL	aqueous	NE	20
IDARUBICIN 10 MG 1 VIAL	powder	NE	20
IDARUBICIN 5 MG 1 VIAL	powder	NE	20
IFOSFAMIDE 1 G 1 VIAL	aqueous	3	20
IRINOTECAN 500 MG 1 VIAL 25 ML	aqueous	NE	20
MELPHALAN 50 MG 1 VIAL LYOPH 10 ML	alcohol-based/ aqueous	1	20
METHOTREXATE 25 MG/ML 1 VIAL SOLU 2 M	aqueous	3	20
METHOTREXATE 25 MG/ML 10 VIALS 40 ML	aqueous	3	35
METHOTREXATE 25 MG/ML VIAL SOLU 20 ML	aqueous	3	20
METHOTREXATE AD 25 MG/ML 1 VIAL 200ML	aqueous	3	35
MITOMYCIN C 10 MG 1 VIAL	powder	2B	20
MITOXANTRONE 2 MG/ML 1 VIAL 10 ML PERFUSION SOLUTION	aqueous	2B	13
OXALIPLATIN (5 MG/ML CONCENTRATE 1 VIAL 40 ML)	aqueous	NE	20
PACLITAXEL 6 MG/ML 1 VIAL 50 ML	alcohol-based	NE	20
PACLITAXEL ALBUMIN-BOUND (ABRAXANE) 5 MG/ML 1 VIAL POWDER 100 MG	powder (albumin)	NE	20
PEMETREXED 500 MG 1 VIAL	powder	NE	20
PENTAMIDINE 300 MG VIAL*PAC	powder	NE	20
PENTOSTATIN (NIPENT) 10 MG 1 VIAL	powder	NE	20
RALTITREXED 2 MG 1 VIAL 5 ML	powder	NE	20
TEMSIROLIMUS (25 MG/ML VIAL + PERFUSION SOLUTION VIAL)	alcohol-based	NE	13
THIOTEPA (100 MG 1 VIAL POWDER)	powder	1	20
THIOTEPA (15 MG 1 VIAL POWDER)	powder	1	20
TOPOTECAN 4 MG 5 VIALS 5 ML	powder	NE	13
TRABECTEDINE 0.25 MG VIAL POWDER FOR PERFUSION	powder	NE	20
TRABECTEDINE 1 MG VIAL POWDER FOR PERFUSION	powder	NE	20
VINBLASTINE 10 MG 1 VIAL	powder	3	20
VINCRISTINE 2 MG 1 VIAL 2 ML	aqueous	3	13
VINFLUNINE 250 MG/10 ML VIAL	aqueous	NE	13
VINFLUNINE 50MG/2 ML VIAL	aqueous	NE	13
VINORELBINE 50 MG/5 ML VIAL	aqueous	NE	13

*NE =Not Evaluated (the lack of inclusion as carcinogenic by the IARC/NIOSH classification does not imply directly the lack of this effect, often acknowledged by scientific agencies in different countries, because said agencies have not evaluated all of them).

* **The most frequently used formulations in the last 2 months before the review.**

* Monoclonal antibodies / TKIs not included.

* Docetaxel (Taxotere®): 21 G needle according to its product specifications.

* Gemcitabine Hospira®: aqueous excipients (other formulations DO contain alcohol).

are not damaged. Therefore, there is lower danger in their handling. In this case, the main concern was guaranteeing the stability of the open vials. Data available for both awls show that, by featuring a 0.22 micron filter which traps bacteria, microbiological stability is ensured during:

- For the SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device awl (Figure 3) » 7 days
- For the SmartSite® Vented Vial Access Device awl (Figure 2) » 96 hours

With all this, we intend to apply a criterion of efficiency, and finally decided to use the awl with air inlet valve for the last of the vials in each treatment, in case it was a monoclonal antibody (and this way, being able to keep small rests of drug in case it became necessary to make the most of vials), and to continue using blunt needles for the rest of vials, because if we decided to use an awl per vial in the case of monoclonal antibodies, the cost was increased to a great extent. Besides, the awl is not

Table 3. *Drugs / formulations which require handling with a special awl = with air inlet valve*

Molecule	Brandname	Awl	Glove
BUSULFAN	BUSILVEX 60 MG	SPECIAL 13 MM ALL VIALS	DOUBLE
CABAZITAXEL	JEVTANA 60 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
CARMUSTINE	BICNU 100 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
CYCLOPHOSPHAMIDE	GENOXAL 1.000 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
ERIBULIN	HALAVEN 0,88 MG	SPECIAL 13 MM ALL VIALS	
ETOPOSIDE	ETOPOSIDE TEVA 100 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
FOTEMUSTINE	MUSTOFORAN 208 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
MELPHALAN	ALKERAN 50 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
PACLITAXEL	PACLITAXEL KABI 300 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
TEMSIROLIMUS	TORISEL 30 MG	SPECIAL 13 MM ALL VIALS	
THIOTEPA	TEPADINA 15 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
THIOTEPA	TEPADINA 100 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE

able to extract the whole volume of the antibody, and this would lead to small losses of product, which would ultimately entail a high annual cost.

After refining this new methodology of work for its use, we have finally implemented it on April, 2015, using the awl with air inlet valve only for those selected formulations; therefore, from now on we will consider if we need to make some modification in the work method based on daily practice.

In terms of the limitations of our review, some formulations did not have the standard sizes of the awls included (13 or 20 mm), so we continue having a small stock available of the awl with universal connector for their handling. Our review was been conducted with those formulations available in our hospital, but not with all formulations available in the market. It is worth noting that there are various devices currently available in the market, so the information provided by their different manufacturers should be reviewed in order to check the characteristics of all systems.

In a future line of work, tests for contamination in the environment and work surfaces could be conducted, to assess whether in our centre, and according to what is stated in scientific literature, a reduction in contamination has also been achieved after the implementation of these systems.

Conflict of interests

We the authors declare the lack of existence of any type of conflicts of interests.

Bibliography

- Rey M., Corrales E., Serra MA., Clopés A. Manipulación y administración de citostáticos [Monografía en Internet]. Madrid: Instituto Catalán de Oncología; 2006. [n.d]. Disponible en: http://www.combino-pharm.es/wp-content/uploads/2014/07/MONOGRAFIA_CITOSTATICOS.pdf
- Autoría múltiple. Guía de Buenas Prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Monografía en Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Martínez de Aramayona López MJ, Sánchez-Uriz MA. Coordinadoras; 2014 [22/03/2014]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
- Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). Safe Handling of Hazardous Drugs. Prevention Guide [Monografía en Internet]. Montreal; 2008. [n.d]. Disponible en: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/CG-002.pdf>
- Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Practice Supp. 2007; 13: 1-81.
- Guardino Solá X. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015. NTP 1.051. [05/10/2015]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Definition of Closed-System Drug-Transfer Devices. Ann Occup Hyg. 2009; 53(5): 549.
- Real Decreto 1591/2009 por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado 268 de 6 de noviembre de 2009.
- Real Decreto 665/97 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado 124 de 24 de mayo de 1997.
- Elaboración de productos estériles: Hazardous Drugs. [Monografía en Internet]. Curso Precongreso para Formadores de Manipuladores en Área Estéril. 59 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014 [n.d]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/nutricion/images/stories/documentos/documentos/CursoPrecongreso2014/ElaboracionProductosEsterilesHazardousDrugsCP2014.pdf>
- Clark C. Hazardous drug exposure-preparation to administration. Hosp Pharm Eur. 2015 ; 77.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [n.d]. Disponibles en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Agents Classified by the IARC Monographs. [Monografías en Internet]. Volumes 1–113. [24/08/2015]. Disponible en: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php

13. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. [Monografía en Internet]; 2014. 2014-138. [15/05/2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf
14. Protocolo Manejo Seguro de Citostáticos. [Monografía en Internet]. Servicio Riojano de Salud; 2012. [n.d.]. Disponible en: <https://www.riojasalud.es/rrhh-files/rrhh/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>
15. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA Technical Manual. [02/11/2014]. Disponible en: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
16. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH; 2004. [05/09/2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
17. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J. Health-Syst Pharm.* 2002; 59: 1648-68.
18. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012; 36 (5): 368-373.
19. Fleury-Souverein *et al.* Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm.* 2015; 22 (6): 333-341.
20. Cajaraville G., Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. [Monografía en Internet]. Instituto oncológico. San Sebastián. [n.d.]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>
21. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). A vapor containment performance protocol for closed system transfer devices using during pharmacy compounding and administration of hazardous drugs. Centers for Disease Control and Prevention; 2015. CDC-2015-0075. [08/09/2015]. Disponible borrador en: <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=CDC-2015-0075-0003>
22. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface Contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011; 17(1): 39-48.
23. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg.* 2009; 53(2): 153-160.
24. Uribe Llopis P. Manejo de citostáticos, medidas de prevención y vigilancia de la salud. II Jornada Técnica Productos Sanitarios y Medio Ambiente. Madrid; 2013 [n.d.]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352814382035&ssbinary=true>

Aportación a la literatura científica

Minimizar los riesgos que supone el manejo de agentes citostáticos no sólo para el personal manipulador sino para todos los trabajadores del Servicios de Farmacia.

En la literatura científica existen ciertas publicaciones orientadas a la administración de estos fármacos con conexiones cerradas, más orientadas al personal de enfermería en los hospitales de día, pero los datos sobre cómo manejar estos fármacos en los servicios de farmacia atendiendo a sus características son muy escasos. Ante la preocupación creciente sobre un posible riesgo ocupacional en el manejo de estos fármacos, creemos que es importante la publicación de este tipo de procedimientos para darlos a conocer a otros hospitales. Los resultados obtenidos implican un cambio en la metodología de trabajo a la hora de reconstituir estos fármacos.

Introducción

Cuando se habla de citostáticos, se hace referencia a un amplio grupo de medicamentos con mecanismos de acción muy diversos, pero con la característica común de interrumpir el ciclo celular en alguna de sus fases. Esta propiedad permite utilizarlos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como terapia única o en combinación con radioterapia y/o cirugía.

La constante evolución de los protocolos, la utilización de nuevas técnicas y la aparición de nuevos medicamentos, ha permitido incrementar el número de pacien-

tes tratables y las expectativas de éxito. A pesar de ello, no se debe olvidar que se trata de fármacos muy activos, con elevada toxicidad potencial. Existen datos que indican que la exposición continua y prolongada a pequeñas dosis puede tener efectos mutagénicos y carcinogénicos sobre el personal manipulador.

Dado que no se han podido establecer de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos (debido sobre todo a las discrepancias existentes entre las diferentes pruebas utilizadas para determinar su toxicidad), el posible riesgo laboral que suponen y las consecuencias que pueden producir, se hace imprescindible el adoptar medidas que ayuden a reducir esta exposición y a garantizar unas condiciones óptimas de trabajo. En este sentido, la actividad más adecuada es la preventiva.

Para prevenir los posibles efectos nocivos de una manipulación inadecuada se debe aplicar una sistemática de trabajo apropiada y adoptar determinadas medidas de actuación frente a cualquier situación en la que estén implicados los medicamentos citostáticos.

Por otro lado, la centralización de estos procedimientos en los Servicios de Farmacia garantiza una mayor seguridad para el trabajador y para el medio ambiente, reduciendo al máximo el riesgo de exposición¹⁻⁴.

Uno de los orígenes más habituales de la contaminación ambiental por citostáticos, tanto durante la reconstitución como en la administración, es la utilización de jeringas estándar cuyas agujas, en el momento de ser extraídas del recipiente a través del septum, generan un aerosol. También se forma un aerosol al ser expulsado al

exterior el producto contenido en las paredes internas de la jeringa al retirar el émbolo. Es para evitar este tipo de contaminación que se recomienda la utilización de los llamados sistemas cerrados⁵.

Tras su aparición en el mercado, los sistemas cerrados han ido implantándose en los hospitales con el fin de eliminar las agujas, entendiendo como un *dispositivo cerrado de transferencia de fármacos* un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de principios activos peligrosos fuera del mismo. En principio, un sistema cerrado es un dispositivo que impide el intercambio de aire no filtrado o de contaminantes con el aire ambiente⁶.

En España estos dispositivos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009, y clasificados en la clase IIa⁷. Por su parte, la exposición laboral a fármacos citostáticos se encuentra dentro del ámbito de la normativa sobre la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos (RD 665/97) y por lo tanto, según se establezca, se debe priorizar el uso de los sistemas cerrados⁸.

No se puede olvidar que es papel del farmacéutico la selección de los productos sanitarios para garantizar la seguridad ambiental, seguridad microbiológica, comodidad, coste óptimo y reducción de la carga de trabajo.

Desde hace aproximadamente año y medio, en nuestro hospital se fue llevando a cabo la incorporación de los sistemas cerrados tanto para la preparación como para la administración de agentes citostáticos.

Se comenzó por el hospital de día, donde el volumen de tratamientos alcanza aproximadamente las 1000 administraciones mensuales y el número de trabajadores es de 6 entre enfermería y auxiliares de enfermería.

Posteriormente, tras la implantación en el hospital de día se continuó con el resto de Servicios implicados. Durante 7 días se realizó una formación en el Servicio de Farmacia con las enfermeras y los técnicos de farmacia que realizan el trabajo en la campana y con un volumen de trabajo cercano a las 2000 preparaciones mensuales, para después continuar con los Servicios de hospitalización de Oncología y Hematología.

Por nuestra parte, desde el Servicio de Farmacia y en el campo que nos compete (preparación), se eligió inicialmente un punzón universal como dispositivo para la reconstitución de estos fármacos. Se trataba de un modelo (SmartSite® Dispensing Pin) (Figura 1) que se podía acoplar a todos los viales.

Los punzones son perforadores de acceso a vial sin aguja para la reconstitución y dilución de los medicamentos. La FDA (*Food and Drug Administration*) requiere que los dispositivos cumplan los siguientes criterios: hermético, anti-goteo y que prevenga la contaminación microbiológica (filtro 0,22 micras)⁹.

Tras un año y medio aproximado de utilización, se vio que con la implantación de este sistema no se lograba la eliminación de la utilización de agujas por parte del personal elaborador (ni por tanto los riesgos que conllevan), y que el uso del punzón universal no se llevaba a cabo en un gran porcentaje de las preparaciones (tan sólo en un 40% aproximadamente) por diferentes motivos (calidad del punzón, mal acoplamiento del mismo a los distintos tamaños de viales, peor aprovechamiento de picos de fármacos, etc.). Tampoco se utilizaba un punzón por cada vial, por lo que las conexiones seguían sin ser cerradas. Además, el dispositivo del que se disponía protegía al personal trabajador frente a aerosoles pero no frente a los vapores que producen algunos fármacos (al igual que los filtros HEPA, que son capaces de retener las partículas y los aerosoles, pero no los vapores, que circularían libremente).

Los recursos de los que se disponía hasta ahora en el Servicio de Farmacia para la preparación de citostáticos eran alargaderas, jeringas luer-lock de tres cuerpos y punzones universales (Figura 1) que disponían de las siguientes características:

- Punzón de transferencia (con ventilación)
- Sistema sin aguja
- Volumen de purga 0,1ml
- Longitud del sistema 6,4cm
- Acoplador universal
- Filtro hidrófobo de admisión de aire: evita el incremento de presión del vial

El objetivo de este trabajo es revisar la idoneidad de los sistemas cerrados utilizados en el Servicio de Farmacia para la reconstitución de los fármacos citostáticos utilizados en nuestro centro, necesario para asegurar la seguridad y eficiencia del proceso.

De forma secundaria se planteó cuantificar el ahorro que supone utilizar este material de acuerdo a la revisión realizada.

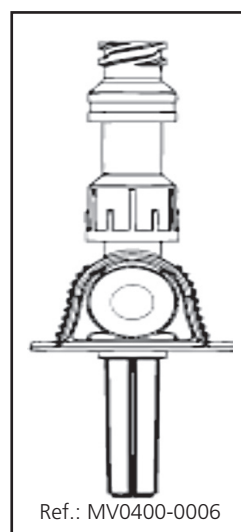


Figure 1. SmartSite® Dispensing Pin.

Método

Se implementa un procedimiento de trabajo en el contexto de la revisión periódica obligatoria de todos los procedimientos normalizados de trabajo (PNT's) del Servicio de Farmacia y dada la preocupación sobre un riesgo ocupacional cada vez mayor, profundizando en el uso correcto de los sistemas cerrados durante el proceso de reconstitución de fármacos citostáticos.

Tras la revisión de la bibliografía, se propuso disponer de varios tipos de punzones que se adaptaran a las características de los diferentes medicamentos citostáticos de forma que el uso de agujas quedara relegado y que todo el personal (manipulador y no manipulador) quedara protegido frente a aquéllos que formasen vapores. De esta forma se lograría implantar definitivamente el uso de sistemas cerrados sin que supusiera incrementar mucho el coste de este tipo de material sanitario, es decir, utilizando cada tipo de punzón de acuerdo a las características del medicamento.

La variable principal del estudio fue el uso del punzón más idóneo según las características del fármaco.

Se llevó a cabo una revisión de las fichas técnicas de los diferentes punzones seleccionados, así como de los diferentes citostáticos para poder reconstituir los viales utilizando punzones de distinto tipo en función del grado de contaminación posible de la mezcla y el grado de carcinogenicidad del citotóxico.

Las variables a considerar fueron:

- Fármacos más utilizados (en número de viales) según los consumos de los dos últimos meses, para después ampliar el estudio a todas las presentaciones disponibles en el hospital. Se excluyeron en un primer momento los anticuerpos monoclonales por no tratarse de *Hazardous Drugs* (drogas que plantean un manejo adicional y un riesgo de exposición para los profesionales sanitarios y para quienes puedan entrar en contacto inadvertidamente con las mismas¹⁰) ni quimioterapia propiamente dicha.
- Fungible/vía de administración: preparación en jeringa o en suero.
- Vehículos de los fármacos: revisión mediante las fichas técnicas de los excipientes de todas nuestras presentaciones de fármacos citostáticos¹¹, detectando aquéllos cuyo disolvente fuese alcohólico (aquéllos susceptibles de formar vapores).
- Riesgo para el personal manipulador de los diferentes citostáticos: según la clasificación de la IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)¹², basada en pruebas sobre carcinogénesis, y la clasificación NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)¹³, filtrando aquéllos fármacos de mayor riesgo para el personal manipulador.
- Diámetro de la cabeza del vial (en milímetros): se midieron todas las presentaciones.

Para seleccionar qué fármacos deberían reconstituirse con un punzón con válvula de admisión de aire (capaz de retener vapores), se evaluó tanto el potencial carcinogénico como los excipientes de los fármacos. Para evaluar el grado de carcinogenicidad se utilizó la clasificación de la IARC¹², y la clasificación NIOSH¹³, y se seleccionaron aquéllos fármacos de mayor riesgo (riesgo 1).

Los criterios de selección del punzón más adecuado fueron:

- a. Punzón con válvula de admisión de aire: tanto los fármacos citostáticos de riesgo 1 para el personal como aquéllos cuyos excipientes incluyesen vehículos alcohólicos deberían reconstituirse utilizando el punzón con válvula de admisión de aire (Figura 3), de 13 o de 20 mm en función de la cabeza del vial (uno por cada vial), cumpliendo algunos de los fármacos ambas condiciones.
- b. Punzón básico: en principio, se puede emplear el otro punzón para el resto de fármacos dadas sus características (de 13 o de 20mm en función de la cabeza del vial, y también uno por cada vial) (Figura 2).

Tras esto, se realizó una estimación del coste de la introducción del punzón con válvula de admisión de aire planteando dos escenarios, uno el que se usa sólo este tipo de punzón de forma general, y otro donde se usa sólo para aquellos fármacos que lo precisan. La estimación se llevó a cabo teniendo en cuenta el consumo de los 2 últimos meses anteriores a la revisión, y considerando que el coste del punzón con válvula de admisión de aire es aproximadamente 4 veces mayor que el coste del punzón normal.

La recogida de datos se llevó a cabo mediante una tabla Excel. No se llevó a cabo un cálculo del tamaño muestral porque se trabajó en base a las presentaciones disponibles en nuestro centro. El trabajo tiene un propósito descriptivo, por lo que se realizó un análisis descriptivo de las variables descritas previamente. Las variables del estudio son de tipo cualitativo y se expresaron como recuentos o porcentajes.

El cronograma de trabajo figura en la tabla 1.

Resultados

En la tabla 2, se muestran los resultados del estudio de las presentaciones de citostáticos disponibles en el centro. De las 66 presentaciones que se evaluaron en total, los fármacos de nuestro hospital que resultaron ser susceptibles de requerir una manipulación especial fueron 11: busulfán, cabazitaxel, carmustina, ciclofosfámid, eribulina, etopósido, fotemustina, melfalán, paclitaxel, temsirolimus y tiotepa (15 mg y 100 mg) (ver *tabla 3*), representando un 18% (12/66) respecto al volumen total de presentaciones.

En cuanto a las medidas de los diámetros de los viales, prácticamente en su totalidad fueron de 20 mm ó de 13 mm.

Por tanto, se consideró necesario disponer de dos tipos de punzones, cada uno de dos tamaños:

- uno más sencillo y similar al que disponíamos hasta ahora (pero que se adaptase mejor a cada vial) (Figura 2), cuyas características eran:
 - Dispositivo de acceso a transferencia
 - Sistema sin aguja
 - Volumen de purga 0,1 ml

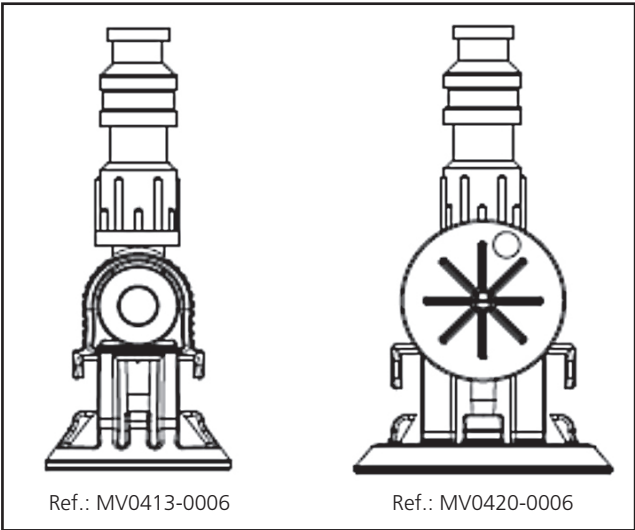


Figure 2. SmartSite® Vented Vial Access Device.

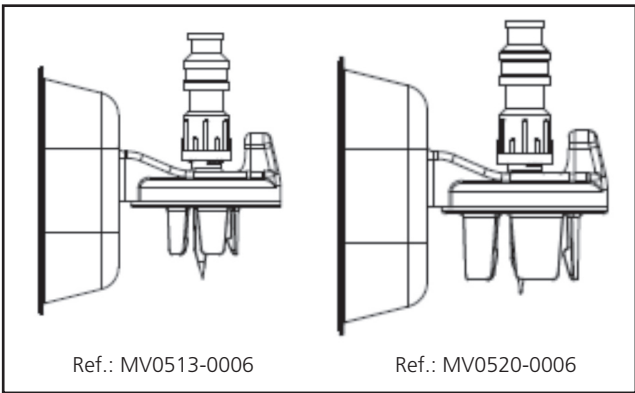


Figure 3. SmartSite® VialShield Closed Access Device.

- Longitud del sistema 6 cm
 - Filtro venteado
 - Retención aerosoles
 - Diámetro del dispositivo de acceso del vial: 13 y 20 mm;
- y otro más sofisticado y con válvula de admisión de aire para aquéllos fármacos en los que se necesitase protección frente a vapores (Figura 3), siendo sus características más importantes:
- Dispositivo de acceso a transferencia
 - Sistema sin aguja
 - Volumen de purga 0,1 ml
 - Longitud del sistema 6,5cm
 - Válvula de admisión de aire
 - Diámetro del dispositivo de acceso del vial: también de 13 y 20 mm

El consumo anual estimado de punzones con válvula de admisión de aire (Figura 3) fue:

- punzón SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device 13 mm » aproximadamente 300/año
- punzón SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device 20 mm » aproximadamente 4000/año

En cuanto al coste, se elaboró un presupuesto con el consumo anual estimado de punzones. Consideramos dos escenarios, uno general en el que se asumiría que todos los fármacos presentan el mismo riesgo y son susceptibles de poder generar vapores, y otro específico teniendo en cuenta el estudio realizado. En el primero, utilizando el punzón con válvula de admisión de aire para la totalidad de las presentaciones (unas 24.000 preparaciones totales/año, extrapolando el dato de preparaciones mensual obtenido de nuestra aplicación Farmis Oncofarm® a 12 meses), se estimaba un gasto anual en punzones de unos 105.600 €/año. En el segundo, si el punzón con válvula de admisión de aire se utilizaba sólo para las presentaciones seleccionadas (unas 4.300 preparaciones/año) y el punzón básico para el resto de preparaciones (calculadas por diferencia), el gasto anual estimado disminuía a unos 42.560 €/año. Por tanto, la utilización del punzón con válvula de admisión de aire de acuerdo al

Tabla 1. Cronograma de trabajo

ACTIVIDADES	MESES (semanas)			
	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Revisión de bibliografía y fichas técnicas de los citostáticos	XXXX			
Estimación de consumos y petición de presupuesto		XXXX		
Aprobación presupuesto por parte de compras			XXXX	
Petición del material y envío			XXXX	
Formación del personal y puesta a punto para su utilización				XXX

Tabla 2. *Revisión de las presentaciones de fármacos citostáticos*

Artículo	Vehículo excipiente	Riesgo	Ø vial (mm)
ACTINOMICINA D 500 MCG VIAL	polvo	3	13
ASPARAGINASA 10.000 UI (E.COLI) VIAL C/10 ME	polvo	NE	13
AZACITIDINA 100 MG VIAL SUSP INYECTABLE	acuoso	2A	20
BCG (ONCO TICE) VIAL 80 MG	polvo	NE	13
BENDAMUSTINA 100 MG VIAL C/5	polvo	NE	20
BENDAMUSTINA 25 MG VIAL	polvo	NE	20
BLEOMICINA 15 UI 1 VIAL + 1 AMPOLLA	acuoso	2B	17
BORTEZOMIB 3.5 MG 1 VIAL POLV SOL INYEC	polvo	NE	13
BUSULFAN (6 MG/ML 8 VIALES 10 ML PERFUSION)	dimetilacetamida	1	13
CABAZITAXEL 60 MG VIAL 1.5ML	alcohólico/acuoso	NE	20
CARBOPLATINO 450 MG SOL INY 45 ML	acuoso	NE	20
CARMUSTINA 100 MG VIAL C/1 ME	alcohólico/acuoso	2A	20
CICLOFOSFAMIDA 1 G 1 VIAL POLVO SOLUC INYECT	polvo	1	20
CIDOFOVIR VIAL 375 MG	acuoso	NE	13
CISPLATINO 100 MG VIAL 100 ML	acuoso	2A	20
CITARABINA 100 MG 100 VIALES	acuoso	NE	20
CITARABINA 500 MG 25 VIALES	acuoso	NE	20
CITARABINA LIPOSOMAS 50 MG VIAL	acuoso	NE	13
CLADRIBINA 10 MG 7 VIALES 10 ML	acuoso	NE	20
CYMEVENE 500 MG 5 VIALES	polvo	NE	20
DACARBAZINA 500 MG 1 VIAL POLVO PERFUSION	polvo	2B	20
DAUNOBLASTINA 20 MG 1 VIAL 1 AMP 10 ML	polvo	NE	20
DECITABINA (DACOGEN) 50 MG VIAL	polvo	2A	20
DOCETAXEL (20 MG/ML VIAL CONCENTRADO PARA PERFUSION 8 ML)	alcohólico	NE	20
DOXORUBICINA LIPOSOMAS (MYOCET) 50 MG 2 VIALES	polvo	2A	20
DOXORUBICINA 50 MG 1 VIAL SOLU 25 ML	acuoso	2A	20
DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEG (CAELYX) 20 MG 1 VIAL 10 ML LIPOS	acuoso	2A	20
DOXORUBICINA TEDEC 50 MG 1 VIAL	polvo	2A	20
EPIRUBICINA 50 MG 25 VIAL SOLU	acuoso	NE	20
ERIBULINA 0,44 MG/ML VIAL 2 ML	alcohólico/acuoso	NE	13
ETOPOSIDO 20 MG/ML 1 VIAL 5 ML	alcohólico	1	20
FLUDARABINA 50 MG 5 VIALES	acuoso	NE	13
FLUORO URACIL 50 MG/ML VIAL 100 ML	acuoso	3	20
FOSCAVIR 24 MG/ML VIAL 250 ML	acuoso	NE	33
FOTEMUSTINA (MUSTOFORAN) 208 MG 1 VIAL+AMPOLLA 4 ML	polvo	NE	20

escenario 2 supone un ahorro anual aproximado del 60% con respecto a si lo utilizásemos de acuerdo al escenario 1, consiguiendo un uso más eficiente de los punzones.

Discusión

La preocupación sobre un posible riesgo laboral surge tras la publicación de Falck en 1979 en la que, median-

te la aplicación del test de Ames, se evidenció la presencia de mutagenicidad en concentrados de orina de enfermeras que manipulaban citostáticos. Los valores de mutagenicidad obtenidos eran mayores que los de personal no expuesto, que fue utilizado como control, y se incrementaban a medida que avanzaba la semana, sugiriendo que la mutagenicidad podía tener su origen en una absorción de los citostáticos como consecuencia de la exposición laboral¹⁴.

Artículo	Vehículo excipiente	Riesgo	Ø vial (mm)
GEMCITABINA (2 G 1 VIAL)	acuoso	NE	20
GEMCITABINA 1 G 1 VIAL	acuoso	NE	20
IDARUBICINA 10 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
IDARUBICINA 5 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
IFOSFAMIDA 1 G 1 VIAL	acuoso	3	20
IRINOTECAN 500 MG 1 VIAL 25 ML	acuoso	NE	20
MELFALAN 50 MG 1 VIAL LIOF 10 ML	alcohólico/acuoso	1	20
METOTREXATO 25 MG/ML 1 VIAL SOLU 2 M	acuoso	3	20
METOTREXATO 25 MG/ML 10 VIALES 40 ML	acuoso	3	35
METOTREXATO 25 MG/ML VIAL SOLU 20 ML	acuoso	3	20
METOTREXATO AD 25 MG/ML 1 VIAL 200ML	acuoso	3	35
MITOMICINA C 10 MG 1 VIAL	polvo	2B	20
MITOXANTRONA 2 MG/ML 1 VIAL 10 ML SOLUCION PERF	acuoso	2B	13
OXALIPLATINO (5 MG/ML CONCENTRADO 1 VIAL 40 ML)	acuoso	NE	20
PACLITAXEL 6 MG/ML 1 VIAL 50 ML	alcohólico	NE	20
PACLITAXEL ALBUMINA (ABRAXANE) 5 MG/ML 1 VIAL POLVO 100 MG	polvo (albúmina)	NE	20
PEMETREXED 500 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
PENTAMIDINA 300 MG VIAL *PAC	polvo	NE	20
PENTOSTATINA (NIPENT) 10 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
RALTITREXED 2 MG 1 VIAL 5 ML	polvo	NE	20
TEMSIROLIMUS (25 MG/ML VIAL + VIAL SOLUCION PERFUSION)	alcohólico	NE	13
TIOTEPA (100 MG 1 VIAL POLVO)	polvo	1	20
TIOTEPA (15 MG 1 VIAL POLVO)	polvo	1	20
TOPOTECAN 4 MG 5 VIALES 5 ML	polvo	NE	13
TRABECTEDINA 0.25 MG VIAL POLVO PARA PERFUSION	polvo	NE	20
TRABECTEDINA 1 MG VIAL POLVO PARA PERFUSION	polvo	NE	20
VINBLASTINA 10 MG 1 VIAL	polvo	3	20
VINCRISTINA 2 MG 1 VIAL 2 ML	acuoso	3	13
VINFLUNINA 250 MG/10 ML VIAL	acuoso	NE	13
VINFLUNINA 50MG/2 ML VIAL	acuoso	NE	13
VINORELBINA 50 MG/5 ML VIAL	acuoso	NE	13

*NE =No Evaluado (la no clasificación como cancerígenos por la clasificación IARC/NIOSH no implica directamente que no presenten este efecto, muchas veces reconocido por organismos científicos de distintos países, ya que dichos organismos no los han evaluados todos).

* **Presentaciones más consumidas en los dos últimos meses anteriores a la revisión.**

* No incluidos anticuerpos monoclonales/TKIs.

* Docetaxel (Taxotere®): aguja de 21 G según ficha técnica.

* Gemcitabina Hospira®: excipientes acuosos (otras presentaciones Sí contienen alcohol).

A principios de la década de los ochenta, *The Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) comienza a preocuparse por la exposición laboral del personal sanitario a estas sustancias, y publica en 1999 un manual técnico sobre el control de la exposición laboral a compuestos citotóxicos¹⁵. Más recientemente, *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) y *The American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) han publicado unas recomendaciones para la manipulación segura de citotóxicos^{16,17}.

Por otro lado, son varios los estudios publicados donde se pretenden cuantificar los niveles de exposición del personal sanitario con el fin de establecer el nivel umbral y en los que se pone de manifiesto la existencia de contaminación en las superficies de trabajo durante el manejo de preparados citotóxicos^{18,19}.

Respecto a la necesidad de un manejo especial de las presentaciones que contienen excipientes alcohólicos susceptibles de formar vapores, y que representaban por tanto una contaminación real, Connor y col. concluyeron

Tabla 3. *Fármacos/presentaciones que requieren manipulación con punzón especial = con válvula de admisión de aire*

Principio activo	Especialidad	Punzon	Guante
BUSULFAN	BUSILVEX 60 MG	ESPECIAL 13 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
CABAZITAXEL	JEVTANA 60 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
CARMUSTINA	BICNU 100 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
CICLOFOSFAMIDA	GENOXAL 1.000 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
ERIBULINA	HALAVEN 0,88 MG	ESPECIAL 13 MM TODOS LOS VIALES	
ETOPOSIDO	ETOPOSIDO TEVA 100 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
FOTEMUSTINA	MUSTOFORAN 208 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
MELFALAN	ALKERAN 50 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
PACLITAXEL	PACLITXEL KABI 300 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
TEMSIROLIMUS	TORISEL 30 MG	ESPECIAL 13 MM TODOS LOS VIALES	
TIOTEPA	TEPADINA 15 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
TIOTEPA	TEPADINA 100 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE

que algunos citostáticos presentan una presión de vapor lo suficientemente baja como para que se produzca una vaporización a temperatura ambiente, en cuyo estudio se demostró que la ciclofosfamida, carmustina y mecloretamina se comportan como mutágenos en el test de Ames si se reúnen en un ambiente cerrado el citostático y reactivo (las placas de cultivo), a temperatura de 23°C, sin necesidad de ponerlos directamente en contacto (añadir el citostático a las placas de cultivo)²⁰. Más recientemente, NIOSH propone un protocolo para determinar la eficacia de los sistemas cerrados en la contención de vapores, empleando alcohol isopropílico como trazador²¹.

Si bien en nuestro centro no hemos realizado aún estudios de contaminación de superficies tras la implantación de estos sistemas, son varios los estudios que avalan la utilización de los sistemas cerrados^{22,23}.

Pese a que las recomendaciones vigentes ya establecen como medidas de protección y prevención laboral los dispositivos para transferencia de fármacos, es decir, los sistemas cerrados y sin agujas (NIOSH), puesto que constituyen la única forma de garantizar tanto asepsia de las preparaciones como la protección del manipulador²⁴, los datos sobre la utilización de estos sistemas para la reconstitución de citostáticos en los servicios de farmacia de acuerdo a las características de los fármacos son muy escasos.

Nuestro procedimiento de trabajo es de reciente introducción y apenas lleva unos meses en funcionamiento, pero ha supuesto un planteamiento nuevo a la hora de trabajar en el área de citostáticos. Los trabajadores se han adaptado bien y participan activamente para que la práctica de mejora suponga realmente un beneficio en las condiciones de trabajo. Además, el utilizar el punzón con válvula de admisión de aire para solo un grupo de medicamentos y no para la totalidad de las presentaciones supone un ahorro en material sanitario.

En el caso de los anticuerpos monoclonales, se trata también de fármacos potencialmente tóxicos pero no

citostáticos como tal, ya que al no dañar las células normales poseen un perfil distinto de toxicidad. Por lo tanto, los peligros que entraña su manipulación son menores. En este caso, la principal preocupación fue garantizar la estabilidad de los viales abiertos. Los datos disponibles de ambos punzones muestran como, al poseer un filtro de 0,22 micras que retiene bacterias, aseguran la estabilidad microbiológica durante:

- para el punzón SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device (Figura 3) » 7 días
- para el punzón SmartSite® Vented Vial Access Device (Figura 2) » 96 horas

Con todo esto, intentamos aplicar un criterio eficiente, decidiendo finalmente utilizar el punzón con válvula de admisión de aire para el último de los viales de cada tratamiento en el caso de que se tratase de un anticuerpo monoclonal (y así poder guardar picos en caso de que fuera necesario aprovechar viales) y seguir utilizando agujas romas para el resto de los viales, ya que si en el caso de los monoclonales decidíamos utilizar un punzón por vial el coste se incrementaba en gran medida. Además, el punzón no es capaz de extraer toda la cantidad del anticuerpo, por lo que se producirían pequeñas pérdidas de producto pero que globalmente implicarían también un coste anual elevado.

Tras la puesta a punto para su utilización, finalmente hemos implantado esta nueva metodología de trabajo en abril/2015, utilizando el punzón con válvula de admisión de aire para sólo las presentaciones seleccionadas, por lo que de ahora en adelante se estudiará si debemos hacer alguna modificación de la forma de trabajo en función de la práctica diaria.

En cuanto a las limitaciones de nuestra revisión, algunas presentaciones no presentaban los tamaños estándar de los punzones incluidos (13 o 20 mm), por lo que seguimos disponiendo de un pequeño stock del punzón con acoplador universal para su manejo. Nuestra revisión se

ha realizado con las presentaciones disponibles en nuestro hospital pero no con todas las disponibles en el mercado. Tampoco podemos olvidar que son varios los dispositivos existentes en el mercado, por lo que habría que recurrir a la información que ofrecen los diferentes fabricantes para revisar las características de todos los sistemas.

En una línea de trabajo futuro, se podrán realizar estudios de contaminación ambiental y de superficies de trabajo para valorar si en nuestro centro, y tal y como apunta la literatura científica, también se ha conseguido disminuir la contaminación tras la implantación de estos sistemas.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos la no existencia de ningún tipo de conflicto de interés.

Bibliografía

1. Rey M., Corrales E., Serra MA., Clopés A. Manipulación y administración de citostáticos [Monografía en Internet]. Madrid: Instituto Catalán de Oncología; 2006. [n.d]. Disponible en: http://www.combino-pharm.es/wp-content/uploads/2014/07/MONOGRAFIA_CITOSTATICOS.pdf
2. Autoría múltiple. Guía de Buenas Prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Monografía en Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Martínez de Aramayona López MJ, Sánchez-Uriz MA. Coordinadoras; 2014 [22/03/2014]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
3. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). Safe Handling of Hazardous Drugs. Prevention Guide [Monografía en Internet]. Montreal; 2008. [n.d]. Disponible en: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSSST/CG-002.pdf>
4. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Practice Supp. 2007; 13: 1-81.
5. Guardino Solá X. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015. NTP 1.051. [05/10/2015]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTPFicheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
6. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Definition of Closed-System Drug-Transfer Devices. Ann Occup Hyg. 2009; 53(5): 549.
7. Real Decreto 1591/2009 por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado 268 de 6 de noviembre de 2009.
8. Real Decreto 665/97 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado 124 de 24 de mayo de 1997.
9. Elaboración de productos estériles: Hazardous Drugs. [Monografía en Internet]. Curso Precongreso para Formadores de Manipuladores en Área Estéril. 59 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014 [n.d]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/nutricion/images/stories/documentos/documentos/CursoPrecongreso2014/ElaboracionProductosEsterilesHazardousDrugsCP2014.pdf>
10. Clark C. Hazardous drug exposure-preparation to administration. Hosp Pharm Eur. 2015 ; 77.
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [n.d]. Disponibles en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
12. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Agents Classified by the IARC Monographs. [Monografías en Internet]. Volumes 1–113. [24/08/2015]. Disponible en: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
13. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. [Monografía en Internet]; 2014. 2014-138. [15/05/2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf
14. Protocolo Manejo Seguro de Citostáticos. [Monografía en Internet]. Servicio Riojano de Salud; 2012. [n.d]. Disponible en: <https://www.riojasalud.es/rrhh-files/rrhh/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>
15. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA Technical Manual. [02/11/2014]. Disponible en: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
16. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH; 2004. [05/09/2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
17. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. Am J. Health-Syst Pharm. 2002; 59: 1648-68.
18. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. Farm Hosp. 2012; 36 (5): 368-373.
19. Fleury-Souverain et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. Eur J Hosp Pharm. 2015; 22 (6): 333-341.
20. Cajaraville G., Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. [Monografía en Internet]. Instituto oncológico. San Sebastian. [n.d]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>
21. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). A vapor containment performance protocol for closed system transfer devices using during pharmacy compounding and administration of hazardous drugs. Centers for Disease Control and Prevention; 2015. CDC-2015-0075. [08/09/2015]. Disponible borrador en: <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=CDC-2015-0075-0003>
22. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface Contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2011; 17(1): 39-48.
23. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg. 2009; 53(2): 153-160.
24. Uribe Llopis P. Manejo de citostáticos, medidas de prevención y vigilancia de la salud. II Jornada Técnica Productos Sanitarios y Medio Ambiente. Madrid; 2013 [n.d]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352814382035&ssbinary=true>