



DOCUMENTO DE CONSENSO

Artículo bilingüe inglés/español

Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Monitoring contamination of hazardous drug compounding surfaces at hospital pharmacy departments. A consensus Statement. Practice guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH)

Silvia Valero-García¹, Eva González-Haba², Maria Queralt Gorgas-Torner³, José María Alonso-Herreros⁴, Ana Cristina Cercós Lletí⁵, José Luis Poveda-Andrés⁶, Miguel Ángel Calleja-Hernández⁷, Olga Delgado-Sánchez⁸

¹Servicio de Farmacia. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. ³Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall Hebron. Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Los Arcos Mar Menor. San Javier (Murcia). España. ⁵Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España. ⁶Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España. ⁷Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. ⁸Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. España.

Autor para correspondencia

Olga Delgado-Sánchez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitari Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79
07120 Palma de Mallorca, España.
Correo electrónico:
olga.delgado@ssib.es

Recibido el 1 de febrero de 2020;
aceptado el 7 de febrero de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11655

Avalado por la Asociación Nacional de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (ANMTAS)

Cómo citar este trabajo

Valero-García S, González-Haba E, Gorgas-Torner MQ, Alonso-Herreros JM, Cercós-Lletí AC, Poveda-Andrés JL, et al. Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Farm Hosp. 2021;45(2):96-107.

Resumen

Objetivo: Establecer unas recomendaciones, en base a la evidencia disponible, para la monitorización de la contaminación de superficies en las áreas de elaboración de medicamentos peligrosos de los Servicios de Farmacia.

Método: A partir de una revisión bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase desde enero de 2009 a julio de 2019, así como de la consulta de documentos de estándares y recomendaciones de organizacio-

Abstract

Objective: To establish a series of recommendations based on available evidence for monitoring surface contamination in the areas devoted to compounding hazardous drugs in pharmacy departments.

Method: Based on a literature search in the Medline and Embase databases (search period: January 2009 to July 2019), as well as on a review of standards and recommendations issued by different healthcare organi-

PALABRAS CLAVE

Medicamentos peligrosos; Contaminación de superficies; Exposición ocupacional; Elaboración de fármacos; Agentes antineoplásicos; Monitorización ambiental.

KEYWORDS

Hazardous drugs; Surface contamination; Occupational exposure; Drug compounding; Antineoplastic agents; Environmental monitoring.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

nes sanitarias, un comité de expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha definido una serie de prácticas seguras sobre manipulación de medicamentos peligrosos y monitorización de superficies de trabajo. Las decisiones de recomendación se tomaron por consenso entre el grupo de expertos teniendo en cuenta las recomendaciones encontradas, la situación en nuestro entorno y los costes asociados a la monitorización.

Resultados: Se han definido 10 recomendaciones estructuradas en ocho secciones. Se incluyen aspectos relacionados con los medicamentos a monitorizar; localizaciones a monitorizar; momento de la toma de muestras; determinación del riesgo y plan de muestreo; técnicas analíticas; umbrales de contaminación; plan de acción según los resultados del muestreo y descontaminación.

Conclusiones: La monitorización de superficies permite determinar la presencia de medicamentos peligrosos y evaluar la eficacia del programa de manejo seguro de los mismos en los Servicios de Farmacia. La evaluación debería incluir un estudio de la eficacia de los controles de ingeniería, de las prácticas laborales y de los procesos de limpieza y descontaminación.

Introducción

La exposición ocupacional a los medicamentos peligrosos (MP) constituye un motivo de preocupación por el potencial riesgo para la salud de los trabajadores.

Las primeras publicaciones de monitorización se realizaron en los años 90 en EE. UU.^{1,2}, Canadá^{3,6} y Holanda^{3,6}. Desde entonces muchos artículos han demostrado la existencia de contaminación de superficies en el ámbito sanitario, así como que la exposición laboral a MP puede provocar efectos adversos agudos y crónicos como erupciones, riesgos reproductivos o alteraciones cromosómicas⁷⁻¹¹. Aunque no se ha evidenciado la relación causal entre la exposición ocupacional a MP y los efectos nocivos asociados, se ha establecido la necesidad de mantener el nivel de contaminación tan bajo como sea razonablemente posible (ALARA, *As Low As Reasonably Achievable*)¹², y organismos como el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) realizan desde el año 2004 recomendaciones de manipulación segura y actualización de listados de MP con la finalidad de prevenir la exposición ocupacional¹³.

Las organizaciones profesionales y los organismos gubernamentales han desarrollado directrices para el manejo de MP que incluyen recomendaciones sobre la monitorización de superficies^{2,14-19}. El capítulo 800 Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings de The United States Pharmacopeia (USP), recomienda que se realice rutinariamente dicha monitorización (la primera vez como referencia y cada 6 meses o con mayor frecuencia, si es necesario)¹², y desde hace dos décadas se viene realizando en numerosos centros sanitarios^{2,20-27}.

Se han publicado estudios sobre los beneficios de la monitorización ambiental²⁸ y se ha valorado la contaminación de superficies en 338 farmacias hospitalarias²⁹, concluyendo que la monitorización continua es beneficiosa para identificar y corregir prácticas para prevenir futuras exposiciones.

Sin embargo, la metodología y las técnicas analíticas utilizadas varían considerablemente entre los estudios³⁰ y no se han establecido umbrales de exposición de riesgo (exceptuando el estándar de la USP que estima que la exposición de ciclofosfamida < 1 ng/cm² es el límite de riesgo de absorción en personas)³¹; tampoco instituciones como el NIOSH, la Occupational

Safety and Health Administration (OSHA) o la Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) han establecido el nivel límite de contaminación.

Results: Ten recommendations were formulated, structured into eight sections. They include aspects related to the drugs to be monitored; the areas to be monitored; when samples should be taken; risk determination and preparation of a sampling protocol; analytical techniques; contamination thresholds; and design of an action plan based on the sampling and decontamination results obtained.

Conclusions: Surface monitoring allows hazardous drugs detection and evaluation of the effectiveness of current protocols for the safe handling of such drugs in hospital pharmacy departments. The evaluation should include an analysis of the efficacy of engineering controls, work practices and cleaning and decontamination processes.

Safety and Health Administration (OSHA) o la Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) han establecido el nivel límite de contaminación.

El objetivo de este documento es revisar la evidencia disponible y establecer unas recomendaciones para la monitorización de la contaminación de superficies en las áreas de elaboración de MP de los Servicios de Farmacia (SF).

Este documento se asume como Documento de Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y abarca la monitorización de superficies en las zonas de manipulación de los SF en las que se manipulan MP.

Métodos

Se creó un grupo de trabajo cuyos miembros fueron seleccionados desde la SEFH en base a su experiencia y publicaciones relacionadas con los MP y la monitorización de superficies, teniendo en cuenta la representación de grupos de trabajo de Onco-Hematología, Farmacotecnia y Productos Sanitarios.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura en las bases de datos Medline y Embase desde el 1 de enero de 2009 al 25 de julio de 2019, con términos MeSH previamente consensuados entre los autores y que se describen en la tabla 1. Se obtuvieron 527 referencias bibliográficas que fueron seleccionadas y completadas manualmente por los autores con referencias secundarias citadas en los artículos seleccionados inicialmente y en documentos de estándares y recomendaciones de organizaciones sanitarias. También se realizó una búsqueda específica del marco jurídico y normativo que afecta a los SF.

Las publicaciones fueron revisadas por los autores con el fin de identificar y recopilar las prácticas seguras sobre manipulación de medicamentos peligrosos y monitorización de superficies de trabajo. Se tuvieron en cuenta los beneficios esperados, así como la viabilidad de las incorporaciones a nuestro entorno.

Las diferentes recomendaciones encontradas fueron discutidas y analizadas por los miembros del grupo de trabajo. Las decisiones de recomendación se tomaron por consenso entre el grupo de expertos tras la revisión

Tabla 1. Términos MESH utilizados en la búsqueda bibliográfica

- 1. Fármacos antineoplásicos:** antiplastic drugs; anticancer drugs; antineoplastic agent; antineoplastic drugs; chemotherapy; cyclophosphamide; cytostatic agent; cytotoxic drugs; doxorubicin; fluorouracil; hazardous drug; hazardous drug residue; ifosfamide; methotrexate; paclitaxel; platinum
- 2. Preparación y manejo:** closed system drug-transfer device (CSTD); gloves; handling; management; manipulation; manipulative; preparation; procedure; protective devices; protective equipment; quality control; safe handling
- 3. Contaminación ambiental y de superficies, control y limpieza:** cleaning; contamination; contamination control; contamination surface; cross-contamination; decontamination; detection threshold; drug contamination; environmental contamination; environmental monitoring; environmental surface contamination; equipment contamination; hazard analysis; medical surveillance; oncology day service; surface analysis; surface contamination; surface property; threshold level; trace analysis; wipe sampling; workplace surfaces
- 4. Servicios de Farmacia y exposición ocupacional:** cancer center; exposure assessment; exposure in the workplace; exposure of healthcare provider; healthcare workers; hospital medication system; institutional; occupational exposure; occupational hazards; occupational health; occupational safety; oncology day service; OSHA; pharmacist OR pharmaceutical; safety programs; work environment; workers exposure

OSHA: Occupational Safety and Health Administration.

bibliográfica y teniendo en cuenta la situación en nuestro entorno y los costes asociados a la monitorización.

Se siguió el procedimiento de trabajo en red y en una reunión presencial. El documento se sometió finalmente a valoración por los grupos de trabajo de la SEFH.

Marco normativo

El riesgo derivado de la exposición a MP se reconoce por la Unión Europea, que propugna la adopción de medidas basadas en ingeniería de las instalaciones, el uso de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos, equipos de protección individual y una correcta vigilancia médica de los trabajadores³². El actual Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo publicó en 2016 unas recomendaciones sobre las medidas de prevención para la preparación y administración de medicamentos peligrosos³³ y el desarrollo de la base de datos INFOMEPA para los medicamentos peligrosos comercializados en España³⁴.

El RD 374/2001³⁵ sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo es de aplicación a los MP y establece las acciones para identificarlos y evaluar su peligrosidad utilizando como base de información las fichas de datos de seguridad (FDS), si bien lo establecido no tiene carácter obligatorio en el caso de los MP.

La protección de los trabajadores de la exposición a agentes cancerígenos está recogida en el RD 665/1997³⁶. Establece que se evitará la utilización de sustancias cancerígenas y/o mutagénicas; en el caso de no ser posible, se garantizará que su producción y utilización se haga en un sistema cerrado, y, cuando la aplicación de un sistema cerrado no sea posible, garantizar el nivel de exposición técnicamente más bajo posible. En la lista de sustancias no se incluyen medicamentos.

A nivel autonómico se han llevado a cabo iniciativas en esta materia publicando diferentes tipos de documentos que se recogen en la tabla 2.

El farmacéutico de hospital es el responsable de garantizar la implementación del Plan de Prevención de Riesgos de la organización respecto a la manipulación de MP, regulado en la Ley 31/1995³⁷. Dicha ley establece que todas las organizaciones deben garantizar las mejores condiciones de trabajo, concretando que "las personas obligadas a facilitar los medios de seguridad adecuados son, tanto el empresario, como las personas con facultades directivas o de organización que dependan del mismo y gocen de competencia en materia de seguridad e higiene en el trabajo". En lo que respecta al farmacéutico, como responsable de la seguridad e higiene en el trabajo, aplica también el RD 824/2010³⁸, que establece como funciones del Director Técnico (asimilable en funciones al responsable del Servicio de Farmacia) que "El personal recibirá formación inicial y permanente" y "Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y vestuario del personal".

Recomendaciones

Medicamentos a monitorizar

La monitorización de todos los MP es inabarcable desde el punto de vista metodológico y de coste de las determinaciones. De ahí la necesidad de elegir cuidadosamente qué fármaco/s deben monitorizarse al establecer un plan de control de la contaminación en superficies de las áreas de trabajo del SF.

Lo primero a considerar debe ser la valoración de los fármacos que se están utilizando más ampliamente en la institución. Esto permitirá elegir como marcador/es subrogado/s de exposición a aquellos que, en función de la frecuencia de uso y las cantidades manipuladas, mejor representen los circuitos de manipulación de MP en el SF. A su vez, se deberían considerar en la elección tanto el número de manipulaciones a desarrollar como sus características carcinogénicas y otras propiedades físico-químicas como volatilidad y capacidad de absorción transdérmica.

La disponibilidad de un método analítico validado para su cuantificación y su coste económico constituyen otras variables a tener en cuenta.

En base a la bibliografía analizada, a la experiencia previa y a la disponibilidad de métodos analíticos de cuantificación validados, los fármacos que más habitualmente se eligen como marcadores de contaminación son: ciclo-

fosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato, ifosfamida, gemcitabina, citarabina, derivados de platino, paclitaxel, doxorubicina y etopósido fosfato (Tabla 3).

La ciclofosfamida es el fármaco más ampliamente monitorizado. Al ser un carcinógeno reconocido por la International Agency for Research on Cancer (IARC) (grupo 1) y su capacidad de absorción vía transdérmica, lo convierten en un candidato ideal para el fin que se persigue. Además, es un fármaco que requiere reconstitución previa a la dilución en un vehículo para la administración, aumentando el número de manipulaciones que tiene que ejercer el personal elaborador. A su vez, se trata de un principio activo que se manipula en grandes cantidades y con elevada frecuencia, además de disponer de métodos analíticos validados para su determinación y cuantificación.

Localizaciones a monitorizar

A la hora de establecer qué áreas del SF muestrear, se debe llevar a cabo un análisis y observación de los circuitos de manipulación de MP.

Se recomienda seleccionar de uno a cinco puntos de mayor contacto con MP de cada tarea asociada a su manipulación en el SF.

Las zonas comunes en las que puede hallarse contaminación por MP y, por tanto, deberán ser evaluadas, son las siguientes:

- Zona de recepción: incluyendo las zonas de recepción en las áreas de preparación.
- Zona de almacenamiento: estanterías de almacenamiento y suelo o el banco de recepción y trabajo.
- Zonas de preparación de MP y acondicionamiento de los MP para su dispensación.
- Zona de verificación de MP: donde se revisan los MP antes de su dispensación.

Otros estudios publicados^{28,39,43,44,46,48,52,53,57,59,62,65,68,69,71-73,76,82,83} muestran otras zonas para muestrear en las áreas de elaboración y salas blancas de los SF Hospitalaria:

- Cabina de seguridad biológica o aislador y zonas anexas (Figura 1).
- Suelo frente a las cabinas o de los pasillos.
- Pomo de la puerta, interruptor de la luz, teclado y ratón de los ordenadores, calculadora, impresora de etiquetas, bolígrafo y/o subrayador, tijeras.
- Teléfono o intercomunicador.
- Tablet o dispositivo táctil para control gravimétrico de las preparaciones, incluyendo la balanza asociada.
- Estantería de almacenamiento de viales y material para la preparación de materiales de partida o revisión de producto final elaborado.
- Nevera.
- Bandeja o caja de transferencia de materiales y/o producto final.
- Guantes.
- Superficie de una bolsa de infusión, una botella de desinfectante o los viales de MP.
- Contenedores de residuos.

Figura 1. Superficies de muestreo en cabina seguridad biológica.

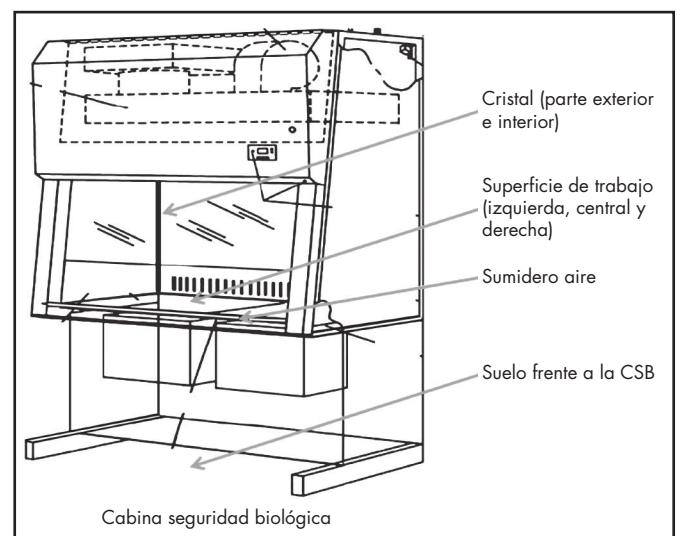


Tabla 2. Desarrollo normativo de las comunidades autónomas

Comunidad autónoma	DOCUMENTO (título, tipo, organismo, enlace)
Andalucía	<p>Instrucción Operativa 004 del Sistema de Gestión de Prevención de Riesgos Laborales del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Consejería de Salud</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: no consta</p> <p>Organismo: Servicio Andaluz de Salud</p> <p>https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sinfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2019/io_004_exposic_medicamentos_peligrosos.pdf</p>
Castilla-La Mancha	<p>Guía de actuación frente al riesgo de exposición a los medicamentos peligrosos para los trabajadores del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha</p> <p>Tipo de documento: organizativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: noviembre 2018</p> <p>Organismo: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha</p> <p>https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20181113/guia_actuacion_frente_al_riesgo_de_exposicion_a_medicamentos_peligrosos-sescam.pdf</p>
Cataluña	<p>Document de Consens per a Gestionar la Preparació i Administració de Fàrmacs Perillosos en Centres Sanitaris i Sociosanitaris de Catalunya. Grup de treball de l'Unió Catalana d'Hospitals i Consorci de Salut i Social de Catalunya</p> <p>Tipo de documento: organizativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: 28 de marzo de 2019</p> <p>Organismo: Unió Catalana d'Hospitals i Consorci de Salut i Social de Catalunya</p> <p>http://www.consorci.org/coneixement/es_categ-de-publicacions/176/document-de-consens-per-a-gestionar-la-preparacio-i-administracio-de-farmacs-perillosos-en-centres-sanitaris-i-sociosanitaris-de-catalunya</p>
Comunidad Valenciana	<p>Manipulación de Medicamentos Peligrosos en Servicios de Farmacia. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: aprobación por la Comisión Sectorial de Seguridad y Salud en fecha 13 de junio de 2016 y por la Subsecretaría en fecha 29 de junio de 2016</p> <p>Organismo: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/155952/6734027/Manipulaci%C3%B3n+de+medicamentos+peligrosos+en+servicio+de+farmacia.pdf</p>
	<p>Manipulación de Medicamentos Peligrosos fuera de las Unidades de Farmacia. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Organismo: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: aprobación por la Comisión Sectorial de Seguridad y Salud en fecha 7 de febrero de 2017 y por la Subsecretaría en fecha 10 de abril de 2017</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/155952/6734027/Manipulaci%C3%B3n+de+medicamentos+peligrosos+fuera+de+las+unidades+de+farmacia_ok.pdf</p>
Madrid	<p>Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana. (Equipamiento)</p> <p>Tipo de documento: organizativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: enero de 2018</p> <p>Organismo: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/GUIA++EQUIPAMIENTO++enero+2018.pdf</p>
	<p>Resolución número 51/2018 del Viceconsejero de Sanidad por la que se dictan Instrucciones para la Seguridad en la Manipulación de Medicamentos Peligrosos</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: 29 de enero de 2018</p> <p>Organismo: Consejería de Sanidad</p> <p>https://www.fespugtmadrid.es/wp-content/uploads/2019/02/Manipulaci%C3%B3n-de-Medicamenteos-Peligrosos.-Consejer%C3%ADa-de-Sanidad.pdf</p>

Tabla 3. Fármacos utilizados como marcadores de contaminación

Fármaco	Referencias
Ciclofosfamida	21, 24, 28, 39-81
5-fluorouracilo	21, 24, 28, 39-43, 45, 50, 51, 54, 65-78, 70, 72-75, 79, 81-84
Metotrexato	28, 39, 40, 42-44, 46-48, 50, 56-58, 65, 69-72, 75, 77, 80
Ifosfamida	24, 28, 39, 40, 43-48, 50, 56, 59, 65, 66, 69, 70, 73, 75-77, 79, 80
Gemcitabina	28, 39, 40, 43, 45, 46, 50, 56, 70, 71, 73, 75, 77, 80
Citarabina	39, 40, 46, 56, 70, 71, 77, 80
Derivados de platino	42, 45, 52, 60, 61, 63, 70, 72-75, 83, 85
Paclitaxel	28, 39, 40, 45, 50, 72, 75, 76, 79, 82, 84
Doxorrubicina	39, 40, 46, 56, 59, 68, 70, 73, 77, 79, 80, 84
Etopósido fosfato	28, 39, 40, 46, 50, 56, 77

Independientemente de qué y cuántas localizaciones se muestreen, es importante establecer de manera exacta el tamaño de la superficie analizada para cada una de ellas, ya que los resultados habitualmente se expresan en ng o pg de fármaco/cm². El tamaño de la superficie muestreada varía en cada estudio, pero va desde los 100^{39,46,53,57,59,68,71-73,82} a los 400-900 cm² ^{28,43,44,48,52,62,65,69,76,83}.

Los protocolos de toma de muestras deben seguirse de manera escrupulosa para evitar falsear los resultados. Además, es importante indicar el material de la superficie muestreada, ya que los porcentajes de recuperación del fármaco pueden variar en función de la misma. Si la superficie muestreada no permite una recuperación del 100%, en aras de evitar infravaloraciones, puede ser necesario aplicar un factor corrector al resultado analítico obtenido. Existen tablas que, en función de la técnica cuantitativa utilizada, aplican unos valores u otros.

Asimismo, la toma de fotografías o vídeos podría ser el método ideal para identificar de manera inequívoca las áreas muestreadas y facilitar el seguimiento o toma de muestras posterior.

Es imprescindible que el responsable de la toma de muestras reciba la formación necesaria para llevar a cabo su tarea de manera rigurosa, evitando contaminaciones cruzadas y adecuadamente protegido de la exposición a MP. Es recomendable que sea la misma persona la que lleve a cabo la toma de todas las muestras para evitar sesgos por cambios en el procedimiento.

Tras llevar a cabo el muestreo, toda el área debe ser limpiada y descontaminada, ya que el propio proceso de muestreo puede movilizar MP en las superficies de trabajo y aumentar el riesgo de exposición. Todo el material utilizado debe ser manipulado y desechado como equipo potencialmente contaminado químicamente y en los contenedores adecuados según la política de gestión de residuos de cada centro o comunidad.

El número de muestras a tomar dependerá de la cantidad de preparaciones realizadas, del circuito de MP establecido en la institución, de los objetivos del plan de monitorización previamente definidos y del presupuesto disponible, ya que los laboratorios analíticos suelen establecer el coste en función del número de muestras a analizar.

Momento de la toma de muestras

El momento de la toma de muestras dependerá del objetivo del muestreo.

Desde el punto de vista de control rutinario de los niveles de contaminación en superficies, la USP 800¹² recomienda llevar a cabo un muestreo basal de superficies y repetirlo en caso de necesitar confirmar los niveles de contaminación o, al menos, semestralmente. En este caso, se deben obtener muestras de las superficies en condiciones normales de trabajo para permitir la obtención de datos relevantes y representativos de los procesos de trabajo. Se recomienda llevar a cabo la recogida de muestras al

finalizar la jornada, antes de cualquier limpieza, desactivación y descontaminación, con el fin de conocer la situación de máxima exposición posible del personal. En función del plan de muestreo y de la actividad del área, valorar la realización de monitorizaciones al final de un ciclo de trabajo y al final de la semana.

Se recomienda realizar muestreos extraordinarios en caso de producirse un derrame o incidencia en la manipulación de MP, una manipulación técnica de la cabina de seguridad biológica o algún cambio sustancial en los procedimientos de manipulación de MP para verificar el impacto de los mismos en los niveles de contaminación.

Si el objetivo del muestreo es verificar la eficacia de nuevas medidas de contención de la contaminación, nuevos protocolos de manipulación o de nuevos agentes de limpieza y/o descontaminación, éste debería llevarse a cabo antes y después de implementar el cambio.

El coste de las determinaciones es un criterio a la hora de establecer la frecuencia de monitorización y el número de muestras, por lo que cualquier plan debe establecer una priorización de superficies y un número mínimo de determinaciones a realizar.

Determinación del riesgo y plan de muestreo. Frecuencia de monitorización

A la hora de definir un plan de monitorización de la contaminación en superficies, resulta imprescindible llevar a cabo una evaluación del nivel de riesgo de contaminación en las diferentes zonas del área de elaboración del SF, en aras de diseñar de manera eficiente dicho plan, en lo que a localizaciones a muestrear y frecuencia de muestreo. Esta determinación del riesgo debe llevarse a cabo, como mínimo, anualmente y podría realizarse con una mayor frecuencia según los cambios en los procedimientos o resultados de la monitorización.

En base a los estudios publicados^{28,39,43,44,46,48,52,53,57,59,62,65,68,69,71-73,76,82,83}, determinadas localizaciones suelen presentar mayor riesgo de contaminación. Así, las localizaciones se deben evaluar e identificar como alto, medio o bajo riesgo de contaminación por MP.

Otro factor a tener en cuenta es la frecuencia y volumen de MP manipulados en dicha superficie, clasificándose también en tres niveles: muy frecuente (al menos 5 veces/semana), frecuencia moderada (1-4 veces/semana) o poco frecuente (< 1 vez/semana).

El plan de muestreo debe reflejar las consecuencias que la exposición a MP puede tener en la salud del personal, valorando la gravedad de las mismas y ponderando su efecto en la evaluación del nivel de riesgo. Las consecuencias, en la mayoría de los casos, serán consideradas como graves.

De esta forma, de la combinación del riesgo de contaminación de la superficie a muestrear y de la frecuencia de MP manipulados en la misma, se extraerá la frecuencia de monitorización inicial y el plan de muestreo (Tabla 4). Así, se establecen frecuencias de muestreo mensual, trimestral o semestral.

Determinados estudios^{59,64,69,86} establecen la frecuencia de monitorización en función de los resultados obtenidos. Se recomienda, por tanto, revisar la frecuencia de muestreo en base a los resultados. De esta forma, si los resultados muestran contaminación, se deberá aumentar la frecuencia de muestreo un escalón: de semestral a trimestral, de trimestral a mensual, de mensual a quincenal. Si, por el contrario, los resultados no muestran contaminación, y se mantiene la tendencia en el tiempo, podría valorarse disminuir la frecuencia de monitorización un escalón, nunca superando los seis meses entre muestreos.

Técnicas analíticas

La selección de la técnica analítica para que las determinaciones sean precisas y validadas es imprescindible para el correcto desarrollo del control de la contaminación. Si la determinación va a ser desarrollada por un laboratorio externo, se debería valorar la evaluación de los procesos de calidad, así como si dispone de algún tipo de acreditación. Si se prefieren técnicas semicuantitativas, se debe tener en cuenta la información que se va a obtener y sus limitaciones.

Se deben estudiar una serie de factores a la hora de elegir el método analítico y de muestreo, ya que, en función del mismo, la interpretación de los resultados obtenidos o su calidad puede diferir. Si se trata de un

Tabla 4. Plan de monitorización

ZONA	RIESGO DE CONTAMINACIÓN	FRECUENCIA DE MANIPULACIÓN DE MP		
		Muy frecuente	Frecuencia moderada	Poco frecuente
		al menos 5 veces/semana	1-4 veces/semana	< 1 vez/semana
Cabina de seguridad biológica, superficie central de trabajo	Alto	Mensual	Trimestral	Semestral
Suelo frente a la cabina	Alto	Mensual	Trimestral	Semestral
Bancada de revisión de producto final	Medio	Trimestral	Semestral	Semestral
Pomo de la puerta del área de elaboración	Medio	Trimestral	Semestral	Semestral
Bancada de preparación de materiales de partida	Bajo	Semestral	Semestral	Semestral

laboratorio externo, éste debería facilitar toda la información al respecto para poder seleccionar aquel que más se acerque a las necesidades y realidad de la institución:

- Grado de recuperación del fármaco o eficiencia de la extracción en función del tipo de superficie muestreada: liso (acero inoxidable, vidrio), suave (tela o cuero), áspero (moquetas o madera), poroso (vinilo), contaminado o no. Se aceptan porcentajes de extracción entre 75-90%.
- Solubilidad del fármaco en el disolvente de muestreo utilizado.
- Tipo de material utilizado para el muestreo. Los laboratorios de análisis suelen facilitar todo el material necesario para llevarlo a cabo. Ese material debe ser el mismo con el que la técnica analítica fue validada. Para las técnicas semicuantitativas *in situ*, el proveedor debe facilitar todo el material necesario para la correcta medición del fármaco.
- Disolvente utilizado en la extracción, que debe ser compatible con el material de las superficies a muestrear.
- Compatibilidad del disolvente extractor con el disolvente utilizado en el análisis.
- Selectividad y sensibilidad de la técnica. Estos parámetros incluyen los límites de detección y cuantificación, así como la linealidad de las curvas de calibrado.
- Coste de la determinación.

Existen múltiples técnicas analíticas de determinación de MP validadas. En la tabla 5 se recogen los diferentes enfoques metodológicos de cuantificación publicados. Entre las más utilizadas están: cromatografía de gases, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y cromatografía de líquidos de gran resolución (UPLC), siempre combinada con un método de

identificación y cuantificación de alta sensibilidad como la espectrometría de masas (MS) o la espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

La cromatografía HPLC con la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es el método actual elegido por laboratorios para el análisis cuantitativo de la mayoría de MP por ser una técnica sensible, específica y precisa. La inversión inicial es elevada y los resultados mediante este método analítico requieren, en la mayoría de los casos, bastante tiempo, lo que podría derivar en una exposición continua a la contaminación hasta que se pongan en marcha las actividades de descontaminación o mitigación para disminuir la exposición, debido al tiempo entre la toma de la muestra y la obtención de los resultados⁵⁴.

Estas técnicas ofrecen sensibilidad (del orden de los pg/cm²), selectividad y exactitud. Sin embargo, la inversión inicial en equipamiento y la necesidad de personal específicamente formado, así como la tardanza en la obtención de resultados, aumentan su coste y no las hacen adecuadas para una monitorización rutinaria de elevada frecuencia. Si la técnica está validada, cualquiera puede resultar adecuada si presenta límites de detección y cuantificación adecuados a los niveles de MP habitualmente presentes en la institución.

Existen también técnicas de muestreo semicuantitativas⁸⁴ que se basan en dispositivos de lectura rápida que utilizan inmunocromatografía en capa fina, bien por inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) y/o inmunoabsorción de microperlas fluorescentes. El NIOSH ha desarrollado una nueva tecnología que emplea LFIA para la detección de contaminación de superficies por MP. Si bien no parece la técnica de elección para monitorizaciones iniciales, puede resultar muy útil para establecer planes de monitorización rutinarios

Tabla 5. Técnicas de cuantificación de medicamentos peligrosos

Técnica de cuantificación	Referencias
Cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas (en tándem o no)	5, 6, 15, 20, 25, 26, 28, 56-58, 60, 61, 65, 69-72, 75, 77, 80, 85, 87-90
Cromatografía líquida de alta eficiencia con detector de arreglo de diodos	81
Cromatografía líquida de alta eficiencia, tras extracción en fase sólida, acoplada a espectrometría de masas en tándem	55, 59
Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (en tándem o no)	1, 3, 24, 64, 66, 74, 75, 83, 89
Cromatografía de gases con detector de captura de electrones	78
Cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría UV- visible	1, 24, 66, 76, 82
Voltametría inversa (platinos)	74, 75, 83
Espectrometría Raman	91
Espectrometría de masas con ionización por desorción con electrospray (con o sin cromatografía líquida previa)	62, 67, 68, 71
Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (platinos)	59, 61, 63, 85
Espectrometría atómica (platinos)	3
Dispositivo de lectura rápida basado en tecnología de inmunocromatografía en capa fina (técnica semicuantitativa). Inmunoensayo de flujo lateral y/o inmunoabsorción de microperlas fluorescentes	84
Fluorescencia y luz UV (estudios de simulación)	2, 12

Tabla 6. Límites de exposición establecidos en Países Bajos y acciones recomendadas en función de los mismos⁹³

Contaminación (ng/cm ²)	< 0,10	0,10-1,0	1,0-10	> 10
Acciones	Monitorizar una vez al año y evaluar tras 4 años	Riesgo estimado. Monitorizar cada 3-6 meses. Finalmente, aplicar medidas correctoras		Tomar medidas correctoras de manera inmediata. Comprobar eficacia por monitorización

o de mayor frecuencia debido a su menor coste y al infinitamente menor tiempo de respuesta que las técnicas analíticas clásicas actualmente en uso.

Este método permite una lectura directa mediante monitores de campo portátiles sensibles y fáciles de utilizar para medir los MP seleccionados en superficies. Además, proporciona resultados en tiempo real (menos de 10 minutos) que permiten al usuario adoptar medidas correctivas e inmediatas y volver a tomar muestras con el fin de verificar la eficacia. La desventaja del LFIA es que los actuales lectores comerciales disponibles ofrecen resultados semicuantitativos, mientras que la LC-MS/MS proporciona lecturas cuantitativas.

Se deben tener en cuenta las ventajas y desventajas de cada tecnología (rapidez, facilidad de empleo, coste, resultados cuantitativos o semicuantitativos) a la hora de seleccionar el método de monitorización. Debería valorarse la combinación del LFIA para monitorización frecuente y toma de acciones correctivas inmediatas, y la LC-MS/MS para mediciones cuantitativas periódicas⁹².

Se debe valorar que determinados SFH que ya disponen de las técnicas implantadas puedan ser referentes para hacer las mediciones de forma centralizada, como en otras técnicas y procedimientos hospitalarios.

Umbrales de contaminación

Hasta la fecha no existen regulaciones o estándares sobre la contaminación de superficies por MP, ni niveles aceptables de contaminación en el ámbito sanitario. En la literatura científica, la contaminación de superficies superior a 1,0 ng/cm² se ha correlacionado con la absorción de MP y la presencia de los mismos en la orina de los trabajadores expuestos¹². No existen datos ni se han publicado estudios sobre el potencial riesgo para la salud asociado a la contaminación ambiental de superficies por MP³⁰.

Determinados autores^{3,5,6,15,20,28} han recomendado establecer dichos niveles máximos de exposición en función de los resultados de controles históricos llevados a cabo en el entorno estudiado. En base a esta premisa, consideraban que aquellas localizaciones que presentaran niveles superiores al percentil 75, 90 o 95 de dichos controles históricos, dependiendo del autor, se considerarían como inadmisibles, y deberían suponer la revisión de los circuitos y técnicas de manipulación de MP de los lugares afectados. Estos niveles debían ser utilizados para evaluar la adhesión de los profesionales a las buenas prácticas de manipulación,

pero no para evaluar el riesgo de desarrollar efectos adversos a largo plazo, ya que no se trataba de un estudio toxicológico que evaluara resultados en salud.

Otra aproximación al establecimiento de límites máximos de exposición consistió en correlacionar los niveles de contaminación en superficie detectados con los niveles de fármaco en orina de los trabajadores expuestos. En este caso, se estableció como límite máximo tolerable 0,1 ng/cm² de fármaco en superficie (Tabla 6)⁹³. Cabe destacar que en este caso sólo se estudió la presencia de ciclofosfamida. Es decir, el nivel se establece para todos los fármacos en la misma cantidad, sin haberlo estudiado en cada caso y sin valorar las características de permeación a través de la piel de cada uno de ellos. La USP ha propuesto un umbral de 1 ng/cm² de ciclofosfamida para limitar el riesgo de absorción en el ser humano¹².

En un estudio sueco, los autores sugieren fijar un umbral que sea práctico y viable en el percentil 90 de los resultados de monitorización disponibles en un entorno laboral representativo o tipo⁹⁴. Este concepto del percentil 90 se propone también en el estudio MÉVIP llevado a cabo en hospitales alemanes²⁸.

Es importante tener presente que los niveles de contaminación de superficies no son un dato fiel de la exposición real, pero sí determinan si hay una fuente potencial de exposición en el entorno.

Plan de acción según los resultados del muestreo

Una vez fijados los parámetros para la recogida de muestras, se debe establecer un plan de acción en caso de que se observen desviaciones significativas o resultados inesperados. En la tabla 7 se muestra un ejemplo de las medidas que se llevarían a cabo en diferentes niveles de contaminación de superficies mediante el Modelo del Plan CAPA como mejora continua (Acciones Correctivas-Acciones Preventivas). Un centro podría adoptar este modelo o crear el suyo propio basado en el modelo ALARA y en sus propios datos recogidos a lo largo del tiempo.

Independientemente del modelo empleado para interpretar los resultados, el centro debe establecer un plan de acción para las desviaciones significativas. Se recomienda que las zonas donde se encuentre contaminación residual por MP se limpien, descontaminen y se vuelvan a analizar. Los procedimientos de limpieza y descontaminación deben llevarse a cabo según los procedimientos del centro.

Tabla 7. Ejemplo de Plan de Acción en función de los resultados

Nivel de contaminación	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
	Presentar resultados al personal	Presentar resultados al personal	Presentar resultados al personal
	<ul style="list-style-type: none"> Limpiar y descontaminar Continuar el procedimiento estándar de actuación 	<ul style="list-style-type: none"> Limpiar y descontaminar Evaluar los procedimientos estándares de actuación para una desactivación y limpieza apropiadas 	<ul style="list-style-type: none"> Limpiar y descontaminar inmediatamente Analizar y revisar los procedimientos estándares de actuación
Plan de acción	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar para determinar la causa potencial Monitorizar por plan CAPA En caso de que XX sea positivo durante XX (tiempo), contemple un CAPA Volver a analizar la zona tras la evaluación o XX (semanalmente hasta que los resultados sean negativos) 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar para determinar la causa potencial Volver a analizar la zona XX. En caso de que el resultado sea positivo en las muestras XX, llevar a cabo un CAPA Considerar un incremento en la frecuencia de monitorización 	<ul style="list-style-type: none"> Volver a evaluar inmediatamente tras la limpieza y descontaminación Llevar a cabo un CAPA Considerar un incremento en la frecuencia de monitorización Volver a evaluar la zona XX

CAPA: plan de acciones correctivas y preventivas.

Tabla 8. Utilidad de distintos productos en la descontaminación de medicamentos peligrosos

Referencia	Producto	Fármacos testados	Tipo de superficie	Resultados	Observaciones
102 103	NaOH (0,03 M, 32%, otras concentraciones)	Paclitaxel, epirubicina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida	Suelos y superficies	Eficaz en paclitaxel, epirubicina	Pobres resultados en carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida
104 105 106	H ₂ O ₂ (15-30%) (hasta 1 h de contacto)	Amsacrina, azatioprina, asparraginasas, tiotepa, antraciclina	Suelos y equipamiento	Baja actividad frente a amsacrina y azatioprina	Reducción de la contaminación menor que con HClO En aisladores puede utilizarse por vaporización incluyendo efecto esterilizante
100	KMnO ₄	Etopósido, tenopósido, bleomicina, mitomicina C, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida	Suelos y equipamiento	Necesita 24 h de acción para ifosfamida y ciclofosfamida	Productos resultantes mutagénicos Tinción de las superficies tratadas
100	HCl 1N	Etopósido, tenopósido, bleomicina, carmustina, lomustina	Equipamiento	Sólo en el etopósido se obtiene 100% de degradación	Productos resultantes mutagénicos
14 95 103	Alcoholes (etílico e isopropílico a varias concentraciones)	Paclitaxel, ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, gemcitabina, metotrexato, vincristina	Equipamiento	Entre el 47% para el metotrexato al 95% de vincristina	Degradación de superficies plásticas y de guantes del manipulador
103	Cloruro de benzalconio 0,1%	Paclitaxel	Equipamiento	50% en 70 minutos	
95 99 107	NaClO Entre 0,02% y 5,25%	Ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, gemcitabina, metotrexato, doxorubicina, epirubicina, etopósido, irinotecán, paclitaxel, vincristina	Suelos y equipamiento	Entre el 89% y 100% de eliminación	Estudios sobre derivados de platino en combinación con otros productos
99	Clorhexidina 0,05%	Ciclofosfamida, metotrexato	Superficie de acero inoxidable	99,7% 89,1%	Preparación comercial
95	Dodecilsulfato sódico (SDS) (entre 5% y 20%)	Etopósido, doxorubicina, epirubicina, irinotecán y metotrexato	Superficie de acero inoxidable	Entre el 85% y el 95,5% de eliminación	Mayor eficacia a mayor concentración. Mayores concentraciones generan espumas y residuos en la superficie que comprometen la esterilidad

Descontaminación

Hay numerosos factores que se han de tener en cuenta para establecer un procedimiento de descontaminación eficiente, al no estar claramente establecido un procedimiento estándar de descontaminación para MP. Entre otros factores a tener en cuenta tenemos:

- Propiedades físico-químicas de los contaminantes y el número de los mismos^{89,95}.
- Propiedades físico-químicas del/los agentes descontaminantes a utilizar, especialmente su hidrofilia o lipofilia^{89,95}.
- Estandarización de los procedimientos rutinarios de preparación⁹⁶.
- Frecuencia de la descontaminación^{89,95}.
- Características de las superficies a tratar, tanto en su capacidad de retener el contaminante^{95,97} (en general, el acero inoxidable y el cristal son las superficies más fácilmente descontaminables), como la de resistir el agente utilizado en la descontaminación (degradación del acero inoxidable con hipoclorito sódico, o de las superficies plásticas por alcohol isopropílico (IPA) y otros disolventes; tinción de las superficies por permanganato potásico etc.⁸⁸).
- Tiempo de contacto entre el agente descontaminante y la superficie a tratar^{62,98,99}.
- Volumen del agente descontaminante en relación a la superficie a tratar^{95,98}.
- Posibilidad de que el proceso de desactivación genere productos de igual peligrosidad, como ocurre con el KMnO₄ o el HCl¹⁰⁰.
- Posibilidad de que el proceso de descontaminación, mal ejecutado, facilite el proceso de diseminación del contaminante^{89,101}.

Establecer un procedimiento de descontaminación es complejo, pues debe combinar varios requerimientos:

- Eliminar eficazmente los MP.
- No generar productos peligrosos por sí mismos o en combinación con otros productos empleados en el entorno de trabajo.
- Ser fácil y seguro para el manipulador.
- No afectar al entorno de trabajo.

Cabe señalar que no existe un único agente que haya demostrado ser adecuado para descontaminar o desactivar todos los fármacos peligrosos. Una revisión de diferentes publicaciones¹⁰¹ encontró que entre todos los resultados publicados el hipoclorito sódico concentrado era el más eficaz; esto podría deberse a que este agente es el más estudiado y empleado para estos fines¹⁰¹.

En la tabla 8 se detallan los datos disponibles con diferentes productos descontaminantes.

Consideraciones finales y resumen ejecutivo

La monitorización de superficies se debe utilizar para determinar la presencia de MP y para evaluar la eficacia del programa de manejo seguro de los mismos en el SF, dado que no existe un nivel estándar aceptable que garantice la seguridad de los procesos. La evaluación debería incluir un estudio de la eficacia de los controles de ingeniería, de las prácticas laborales, así como de los procesos de limpieza y descontaminación.

En base a lo expuesto, y con un nivel de evidencia de opinión del grupo de expertos, se realizan las siguientes recomendaciones en la tabla 9:

Tabla 9. Recomendaciones para la monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia

	RECOMENDACIONES	Nivel de evidencia
Medicamentos a monitorizar	Monitorizar, al menos, ciclofosfamida como marcador subrogado para el control de contaminación de superficies en las áreas de elaboración del SF.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Localizaciones a monitorizar	Serán definidas en función del circuito de manipulación de MP del centro y el presupuesto disponible. Se recomienda monitorizar, como mínimo, las siguientes localizaciones del área de elaboración del SF: – Superficie central de trabajo de las cabinas de seguridad biológica. – Suelo frente a las cabinas de seguridad biológica. – Bancada de revisión de producto final. – Bancada de preparación de materiales de partida. – Pomo de la puerta del área de elaboración.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Momento de la toma de muestras	Llevar a cabo la toma de muestras al finalizar la jornada laboral, antes de llevar a cabo los protocolos de limpieza y/o descontaminación habituales.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Determinación del riesgo y plan de muestreo. Frecuencia de monitorización	Establecer un plan de muestreo con las localizaciones a muestrear y la frecuencia de monitorización de las mismas, en base a la combinación del riesgo de contaminación de la zona y la frecuencia y el nivel de manipulación de MP así como del tipo de MP, en relación con la gravedad de los efectos nocivos que pudiera producir. La frecuencia de muestreo inicial calculada deberá modificarse en base a los resultados obtenidos en el muestreo basal, aumentando la frecuencia si los resultados de muestreo muestran contaminación o disminuyéndola en caso de que tres muestreos consecutivos resulten negativos, sin superar la frecuencia semestral.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos
Técnicas analíticas	Monitorizar con la técnica de LFIA para la monitorización frecuente y que requiera respuesta rápida para la toma de decisiones, y la LC-MS/MS para mediciones cuantitativas periódicas y/o basales. La medición basal es recomendable que sea cuantitativa.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Umbral de contaminación	Establecer niveles máximos de exposición en función de los resultados de controles históricos llevados a cabo en el entorno estudiado, considerando niveles por encima del percentil 90 o de 1 ng/cm ² en el caso de ciclofosfamida como el límite para tomar medidas de revisión de los procedimientos.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Plan de acción según los resultados del muestreo	Cada centro debe disponer de un Plan de Acción en el que se indiquen las acciones a seguir según los resultados de la monitorización de superficies.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Descontaminación	Elegir un procedimiento combinado con varios productos teniendo en cuenta las características de las distintas superficies que se deben descontaminar de tal manera que se asegure la correcta eliminación de MP y la esterilidad del ambiente.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

LC-MS/MS: espectrometría de masas en tándem; LFIA: inmunoensayo de flujo lateral; MP: medicamentos peligrosos; SF: Servicio de Farmacia.

Financiación

La SEFH ha recibido financiación de Becton Dickinson para realizar la revisión y publicación en los conceptos de reuniones y gastos de relator.

Todos los autores han sido seleccionados por la SEFH y ninguno de los autores ha recibido financiación por el trabajo realizado.

Bibliografía

- McDevitt JJ, Lees PSJ, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1993; 35:57-60.
- Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in the United States and Canada. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56:1427-32.
- Sessink PJM, Anzión RB, Van den Broek PHH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Wkly (Sci).* 1992;14:16-22.
- Sessink PJM, Van de Kerkhof MCA, Anzión RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: Is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* 1994;49:165-9.
- Sessink PJM, Friemèl NSS, Anzión RB, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65:401-3.

Conflicto de intereses

Promotor: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

- Sessink PJM, Wittenhorst BCJ, Anzoin RBM, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*. 1997;52:240-4.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1999;41(8):632-8.
- Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, *et al*. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11(2):69-78. DOI: 10.1191/1078155205jpl155oa
- McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med*. 2010;52(10):1028-34. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f73ae6
- El-Ebiary AA, Abuefadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity included by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol*. 2013;33:196-201. DOI: 10.1002/jat.1735
- Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *J Occup Environ Med*. 2014;56:901-10. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000249
- United States Pharmacopeial Convention. <800> Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings. United States Pharmacopeia 42-National Formulary 37. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2019.
- Centers for disease control and prevention CDC. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) [página web]. U.S. Department of Health & Human Services [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/>
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13:1-81.
- Power LA, Coyne JW. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018;75(24):1996-2031.
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA Technical Manual, Sección VI, Capítulo 2 [Internet]. U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA); 2016 [consultado 27/8/2019]. Disponible en: www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html
- National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model Standards for Pharmacy Compounding of Hazardous Sterile Preparations [Internet]. Ottawa, Canadá: National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA); 2016 [consultado 27/8/2019]. Disponible en: napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Sinds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
- Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [Internet]. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165 [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- Polovich M, Olsen MM. Safe Handling of Hazardous Drugs, 3.ª ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2018.
- Connor TH, DeBord G, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, *et al*. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med*. 2010;52:1019-27. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f72b63
- Valero-García S, Poveda-Andrés JL. Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles. Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study. *Farm Hosp*. 2018;42(4):152-8.
- Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003;60:2314-20.
- Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1736-44.
- Sessink PJM, 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;17:39-48.
- Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in surface contamination with cyclophosphamide in 30 US hospital pharmacies following implementation of a closed-system drug transfer device. *Hosp Pharm*. 2013;48:204-12.
- Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(2):118-27.
- Ashley K, Brisson MJ, White KT. Review of standards for surface and dermal sampling. *J ASTM Intl*. 2011;8(6):1-9.
- Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadstein C, Heinemann A, *et al*. Application and Assessment of a Regular Environmental Monitoring of the Antineoplastic Drug Contamination Level in Pharmacies – The MEWIP Project. *Ann Occup Hyg*. 2013;57(4):444-55.
- Salch SA, Zamboni W, Zamboni B, Eckel S. Patterns and Characteristics Associated with Surface Contamination of Hazardous Drugs in Hospital Pharmacies. *Am J Health-Syst Pharm*. 2019;76(9):591-8.
- Connor T, Zock M, Snow A. Surface Wipe Sampling for Antineoplastic (Chemotherapy) and Other Hazardous Drug Residue in Healthcare Settings: Methodology and Recommendations. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(9):658-67.
- Cone C, Felton LA, Bachrycz A. Pharmaceutical compounding – USP <797> Sterile preparations. En: Felton L. *Essentials of Pharmaceuticals*. Albuquerque, NM, USA: Remington Pharmaceutical Press; 2013. p. 533-41.
- Sessink PJM, Sewell G, Vandenbroucke J. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. European Policy Recommendations. [Internet]. Bruselas: European Parliament; 2015 [consultado 25/8/2019]. Disponible en: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Documentos Técnicos [Internet]. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. 2016 [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <http://www.enfermeriadeurgencias.com/images/archivos/DOC-20161123-WA0036.pdf>
- Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo. Información para trabajadores sanitarios sobre medicamentos peligrosos. Base de datos INFOME. Ministerio de Empleo y Seguridad Social [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <http://infome.inssb.es>
- Real Decreto 374/2001, de 6 de abril. Sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 104 (1 de mayo de 2001).
- Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo. Sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 124 (24 de mayo de 1997).
- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 269 (10 de noviembre de 1995).
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. *Boletín Oficial del Estado*, nº 165 (8 de julio de 2010).
- Guichard N, Rudaz S, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;172:139-48.
- Guichard N, Feketea S, Guillaume D, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. School Computer-assisted UHPLC-MS method development and optimization for the determination of 24 antineoplastic drugs used in hospital pharmacy. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;164:395-401.
- Valero S, Vila N, Fornés V, López-Briz E, Poveda JL. Use and handling safety of Mini-Spike 2® Chemo and Puresite for safe chemotherapy compounding in a hospital pharmacy. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;100:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.10.002>
- Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;24(7):483-9. DOI: 10.1177/1078155217704990
- Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals study. *J Oncol Pharm Practice*. 2018;24(1):9-17. DOI: 10.1177/1078155216676632
- Roland C, Caron N, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg*. 2017;14(8):661-9. DOI: 10.1080/15459624.2017.1316389
- Martín Lancharro P, de Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, Moure González JD. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. *Farm Hosp*. 2016;40(6):604-21.
- Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, *et al*. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22:333-41. DOI: 10.1136/ejhp-2014-000549
- Ramphal R, Bains T, Goulet G, Vaillancourt R. Occupational Exposure to Chemotherapy of Pharmacy Personnel at a Single Centre. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(2):104-12.

48. Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussières JF. Multicenter Study of Environmental Contamination with Antineoplastic Drugs in 36 Canadian Hospitals: A 2013 Follow-up Study. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12: 87-94.
49. Hon CH, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic Drug Contamination on the Hands of Employees Working Throughout the Hospital Medication System *Ann Occup Hyg.* 2014;58(6):761-70. DOI: 10.1093/annhyg/meu019
50. Órás Z, Szölgyéni MK, Higysán I. Analysis of environmental contamination in the central cytostatics department. *Eur J Oncol Pharmacy.* 2014;8(3):22-5.
51. Sato J, Mori M, Sasaki T, Nihei S, Kumagai M, Nakayama S, et al. Field survey of the anticancer drug contamination in the preparation environment. Usefulness of the 5-FU monitoring by the coupon method. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* 2014;134(6):751-6.
52. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Synek S, et al. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Environ Occup Health.* 2014; 69:148-58.
53. Hon Ch, Teschke K, Chu W, Demers P, Venners S. Antineoplastic Drug contamination of Surfaces Throughout the Hospital Medication System in Canadian Hospitals. *J Occup Environ Hyg.* 2013;10:374-83.
54. Korczowska E, Jankowiak-Graczyk H. How can we improve safe handling of antineoplastic drugs: can devices be helpful. *Eur J Oncol Pharmacy.* 2013;7(1):5-7.
55. Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, Violante FS. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital Settings. *Med Lav.* 2012;103(5):394-401.
56. Mattiuzzo M, Nussbaumer S, Sadeghipour S, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Cytotoxic surface contamination in 24 swiss hospital pharmacies. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2012;19(2):144. DOI: 10.1136/ejhp-2012-000074.157
57. Chu WC, Hon Ch, Danyluk Q, Chua PS, Astrakianakis G. Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbian hospitals pre- and post-cleaning. *J Oncol Pharm Practice.* 2011;18(1):46-51.
58. Hon ChY, Astrakianakis G, Danyluk Q, Chu W. Pilot Evaluation of Dermal Contamination by Antineoplastic Drugs among Hospital Pharmacy Personnel. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(5):327-32.
59. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010; 878(27):2593-605.
60. Blaha L, Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Prudilova M, Vejpustková R, et al. Exposures and risks of antineoplastic drugs to hospital workers: Complex evaluation of monitoring and biomonitoring data. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2010;16:2 suppl. 1:15-6.
61. Odraska P, Dolezalova L, Gorna L, Prudilova M, Vejpustkova R, Kuta J, et al. Nation-wide monitoring of surface contamination by cyclophosphamide and platinum drugs in hospital pharmacies in the Czech Republic. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2010;16(2) suppl. 1:30-1.
62. Touzin K, Bussières JF, Langlois E, Lefebvre M, Métra A. Pilot study comparing the efficacy of two cleaning techniques in reducing environmental contamination with cyclophosphamide. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(3):351-9. DOI: 10.1093/annhyg/meq004
63. Brouwers EEM, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Development, validation and application of an inductively coupled plasma mass spectrometry method for the determination of platinum in wipe samples. *Pharmaceutisch Weekblad.* 2010;145(7):25-8.
64. Siderov J, Kirsá S, McLauchlan R. Surface contamination of cytotoxic chemotherapy preparation areas in Australian Hospital Pharmacy Departments. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2009;39(2):117-21.
65. Touzin K, Bussières JF, Langlois É, Lefebvre M. Evaluation of surface contamination in a hospital hematology-oncology pharmacy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15(1):53-61. DOI: 10.1177/1078155208096904
66. Valero S, López-Briz E, Vila N, Solana A, Melero M, Poveda JL. Pre and post intervention study of antineoplastic drugs contamination surface levels at a Pharmacy Department Compounding Area using a closed system drug transfer device and a decontamination process. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;95:1-7. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.03.001
67. Bartel SB, Tyler TG, Power LA. Multicenter evaluation of a new closed system drug-transfer device in reducing surface contamination by antineoplastic hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:199-211.
68. Bobin-Dubigeon C, Aminad M, Percheron C, Audeval C, Rochard S, Leynia P, et al. A new validated wipe-sampling procedure coupled to LC-MS analysis for the simultaneous determination of 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in surface contamination. *J Anal Toxicol.* 2013;37:433-9.
69. Bussières JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:428-35.
70. Dal Bello F, Santoro V, Scarpino V, Martano C, Aigotti R, Chiappa A, et al. Antineoplastic drugs determination by HPLC-HRMSn to monitor occupational exposure. *Drug Test Anal.* 2016; 8:730-7.
71. Fabrizi G, Fioretti M, Rocca LM, Curini R. DESI-MS2: a rapid and innovative method for trace analysis of six cytostatic drugs in health care setting. *Anal Bioanal Chem.* 2012;403:973-83.
72. Jeronimo M, Colombo M, Astrakianakis G, Hon CY. A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:7083-92. DOI: 10.1007/s00216-015-8868-y
73. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2017;14:159-74.
74. Koller M, Böhländt A, Haberl C, Nowak D, Schierl R. Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicol Letters.* 2018;298:158-63.
75. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination by antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86:47-55.
76. Müller-Ramírez C, Squibb K, McDiarmid M. Measuring extent of surface contamination produced by the handling of antineoplastic drugs in low-to-middle-income country oncology health care settings. *Arch Occup Environ Health.* 2017;72:289-98.
77. Nussbaumer S, Geiser L, Sadeghipour F, Hochstrasser D, Bonnabry P, Veuthey JL, et al. Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. *Anal Bioanal Chem.* 2012;402:2499-509.
78. Panahi D, Azari M, Akbari ME, Zendehele R, Mirzaei HR, Hatami H, et al. Development of a new method for sampling and monitoring oncology staff exposed to cyclophosphamide drug. *Environ Monit Assess.* 2016;188:238-43.
79. Pretty JR, Connor TH, Spasojevic I, Kurtz KS, McLaurin JL, B' Hymer C, et al. Sampling and mass spectrometric analytical methods for five antineoplastic drugs in the healthcare environment. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;18:23-36.
80. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a closed-system transfer device in reducing surface contamination in a new antineoplastic drug compounding unit: a prospective, controlled, parallel study. *PLOS ONE.* 2016;11:e0159052.
81. Viegas S, Padua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186 (11):7807-18. DOI: 10.1007/s10661-014-3969-1
82. Huang YW, Zhang NH, Tong DM, Feng X, Zhang MB, He JL. Investigation on occupational exposure to 5-fluorouracil in pharmacy intravenous admixture service of a hospital. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.* 2010;28(6):414-7.
83. Schierl R, Hlandt AB, Nowak D. Guidance Values for Surface Monitoring of Antineoplastic Drugs in German Pharmacies. *Ann Occup Hyg.* 2009;53(7):703-11. DOI: 10.1093/annhyg/mep050
84. Smith JP, Sammons DL, Robertson SA, Pretty J, Debord DG, Connor TH, et al. Detection and measurement of surface contamination by multiple antineoplastic drugs using multiplex bead assay. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(1):60-7. DOI: 10.1177/1078155214554407
85. Odráška P, Gorná L, Doležalová L, Oravec M, Kuta J, Bláha L. Monitoring of surface cytotoxic drugs in the environment of hospital pharmacies in the Czech Republic. *Ceska a Slovenska Farmacie.* 2009;58(5-6):225-9.
86. Sessink PJM. Reference values for environmental contamination with cyclophosphamide (CP) in the Netherlands. *Safety Consideration in Oncology Pharmacy. Special Edition; Fall 2011:3-5.*
87. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
88. Kimmel TA, Sussman RG, Ku RH, Adar AVW. Developing acceptable surface limits for occupational exposure to pharmaceutical substances. *J ASTM Intl.* 2011;8(8):1-6. DOI: 10.1520/JAI103480
89. Connor TH, Massoomi F. Environmental monitoring and medical surveillance of health care workers who handle hazardous drugs (HDs). In: Mansur J, ed. *Improving Safe Handling Practices for Hazardous Drugs.* Oak Brook, IL: Joint Commission Resources; 2016. p. 140-9.
90. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):251-60. DOI: 10.1093/annhyg/mes061
91. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Baillet-Guffroy A. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: Eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. *Int J Pharm.* 2014;470(1-2):70-6. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.064

92. Sajid M, Kawde A, Daud M. Designs, Formats and Applications of Lateral Flow Assay: A Literature Review. *J Saudi Chem Soc.* 2015;19(6):689-705.
93. Sensink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Intern Arch Occup Environ Health.* 1995;67:317-23.
94. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic Guidance Values for Wipe Sampling of Antineoplastic Drugs in Swedish Hospitals. *J Environ Monit.* 2012;14:1968-75.
95. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F, *et al.* A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg.* 2005;49:611-8. DOI: 10.1093/annhyg/mei029
96. Queruau Lamerie T, Nussbaumer S, DéCAuDin B, Fleury-Souverain S, Goossens JF, Bonnabry P, *et al.* Evaluation of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on Stainless Steel and Glass Surfaces Contaminated by 10 Antineoplastic Agents. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(4):456-69. DOI: 10.1093/annhyg/mes087
97. Böhlandt A, Groeneveld S, Fischer E, Schierl R. Cleaning efficiencies of three cleaning agents on four different surfaces after contamination by gemcitabine and 5-fluorouracil. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12:384-92. DOI: 10.1080/15459624.2015.1009985
98. Lê LMM, Jolivot PA, Sadou Yaye H, Rieutord A, Bellanger A, Pradeau D, *et al.* Effectiveness of Cleaning of Workplace Cytotoxic Surface. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86:333-41. DOI: 10.1007/s00420-012-0769-1
99. Hon CY, Chua PP, Danyluk Q, Astrakianakis G. Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: a pilot study. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20:210-6. DOI: 10.1177/1078155213497070
100. Benvenuto JA, Connor T, Monteith DK, Laidlaw JL, Adams SC, Matney TS, *et al.* Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J Pharm Sci.* 1993;82:988-91. DOI: 10.1002/jps.2600821003
101. Simon N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficiency of degradation or desorption methods in antineoplastic drug decontamination: A critical review. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(4):929-46. DOI: 10.1177/1078155219831427
102. Gohma H, Inoue Y, Asano M, Sugiura SI. Testing the degradation effects of three reagents on various antineoplastic compounds. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21:268-73. DOI: 10.1177/1078155214530175
103. Lee SG, Ambados F, Tkaczuk M, Jankevicz G. Paclitaxel exposure and its effective decontamination. *J Pharm Pract Res.* 2009;39:181-5. DOI: 10.1002/j.2055-2335.2009.tb00449.x
104. Barek J, Cvacka J, Zima J, De Méo M, Laget M, Michelon J, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiotepa. *Ann Occup Hyg.* 1998;42:259-66. DOI: 10.1016/S0003-4878(98)00023-4
105. Castagnero M, De Méo M, Laget M, Michelon J, Garren L, Sportouch H, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70:378-84. DOI: 10.1007/s004200050232
106. Hansel S, Castagnero M, Sportouch MH, De Méo M, Milhavel JC, Laget M, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69:109-14. DOI: 10.1007/s004200050124
107. Adé A, Chauchat L, Ouellette JF, Gagné S, Caron N, Bussi eres JF. Comparison of decontamination efficacy of cleaning solutions on a biological safety cabinet workbench contaminated by cyclophosphamide. *Can J Hosp Pharm.* 2017;70:407-14. DOI: 10.4212/cjhp.v70i6.1708