

DOI: <http://doi.org/10.22585/hospdomic.v8i1.210>

# Medicamentos peligrosos: resumen normativo

## Hazardous drugs: regulatory summary

Mari Ángeles Bernabeu-Martínez<sup>1</sup>  0000-0003-0984-1888

1. Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Servicio de Farmacia. Alicante. España,

### Correspondencia/Correspondence

M<sup>o</sup> Ángeles Bernabeu Martínez  
bernabeu\_marmar@gva.es

### Recibido/Received

08.04.2024

### Aceptado/Accepted

11.04.2024

### Conflicto de Intereses/Competing interest

No existe conflicto de intereses.

### Financiación/Funding

No se han recibido fuentes de financiación.

---

### CÓMO CITAR ESTE TRABAJO | HOW TO CITE THIS PAPER

---

Bernabeu-Martínez MA. Medicamentos peligrosos: resumen normativo. Hosp Domic. 2024;8(1):29-36.

---

## MEDICAMENTOS PELIGROSOS: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

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

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

La *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP)<sup>(8)</sup> introdujo en el año 1990 el término «medicamento peligroso» (MP), que hasta entonces se asociaba exclusivamente a los citostáticos.

Posteriormente, en 2004, *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), a través de la conocida como *NIOSH Alert*<sup>(10)</sup> adoptó esta terminología, dando lugar a la definición internacionalmente aceptada a día de hoy, que va más allá del ámbito de los citostáticos: «cualquier medicamento que presente, en humanos, animales o modelos *in vitro*, uno o más de los siguientes criterios de peligrosidad:

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

Dicha alerta incluyó recomendaciones generales para reducir la exposición de los profesionales sanitarios a antineoplásicos y otros MP, así como una lista de medicamentos clasificados como peligrosos.

Desde el año 2010 la lista se ha ido actualizando aproximadamente cada 2 años (*NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings* 2010<sup>(11)</sup>, 2012<sup>(12)</sup>, 2014<sup>(13)</sup>, 2016<sup>(14)</sup>) hasta llegar a la última actualización, todavía en fase de borrador, del año 2020<sup>(15)</sup>.

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

- Grupo 1: medicamentos antineoplásicos.
- Grupo 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de peligrosidad.

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

No obstante, en la última actualización del 2020, NIOSH introdujo cambios en esta clasificación, reduciendo los tres grupos propuestos en la alerta de 2014 a dos:

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

## RIESGOS ASOCIADOS A LOS MEDICAMENTOS PELIGROSOS

El sector sanitario constituye uno de los sectores más expuestos a los riesgos laborales, tal y como establece la Agencia Europea para la Seguridad y Salud en el Trabajo (EU- OSHA)<sup>(16)</sup>. Quizá, sean los riesgos radiológicos y biológicos los peligros más conocidos entre los profesionales de la salud, aunque no exclusivos y, por ello, tanto las medidas de seguridad como la sensibilización ante este tipo de eventualidades son relativamente altas. Sin embargo, no hay que olvidar el riesgo químico, tanto aquel que supone un riesgo inmediato -lo que en inglés se describe como «*dangerous*»- como el relacionado con el daño a largo plazo, a exposiciones sucesivas y acumuladas -lo que en inglés se conoce como «*hazardous*»-<sup>(17)</sup>. Es en este segundo escenario donde se enmarcan los MP.

Aunque cierto es que no se han podido establecer de forma clara los efectos tóxicos de la exposición a dosis bajas de estos medicamentos, son numerosas las publicaciones que han manifestado que la exposición laboral a MP puede inducir la aparición tanto de efectos adversos agudos (reacciones cutáneas, efectos oculares, dermatitis, dolores de cabeza y síntomas gripales<sup>(10,18-22)</sup>) como crónicos (mutagenicidad, neoplasias o efectos sobre el desarrollo)<sup>(23-27)</sup>.

Tales efectos, al igual que en el caso de las radiaciones ionizantes, son considerados efectos estocásticos, es decir, son efectos que pueden aparecer, pero que no lo hacen necesariamente. Lo más que se puede decir es que existe una probabilidad determinada, mayor o menor según casos, de que estos efectos se produzcan: cuanto más baja sea la exposición a los mismos, menos probable será que se produzcan tales efectos, aunque éstos, en caso de producirse, serán siempre de carácter muy grave e irreversible: un cáncer o un cambio permanente en el material genético<sup>(28)</sup>.

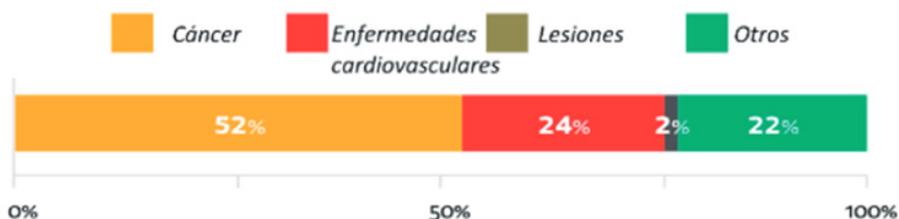
Ante esta circunstancia, el criterio de prudencia aconseja seguir el principio denominado ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) en lo que a exposición a este tipo de medicamentos se refiere y su objetivo es minimizar, en lo posible, la probabilidad de que se produzcan tales efectos<sup>(29)</sup>.

## RELEVANCIA DEL CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS PELIGROSOS

La manipulación de MP es, según la EU-OSHA, uno de los factores de riesgo más importantes para la salud de los profesionales sanitarios<sup>(16)</sup>.

Más aún, los MP y en concreto los citostáticos, han sido descritos como el mayor peligro químico presente en el ámbito sanitario y uno de los agentes químicos más peligrosos jamás desarrollados<sup>(30)</sup>.

En este sentido, los datos son rotundos: el cáncer es la causa principal de mortalidad laboral en la Unión Europea (UE) (Figura 1), muy por encima de otras causas, estimándose que los agentes carcinógenos contribuyen a aproximadamente unas 100.000 muertes laborales por cáncer en el lugar de trabajo al año<sup>(31)</sup>.



**Figura 1.** Causas de las muertes relacionadas con el trabajo (%) en la UE. Fuente: EU-OSHA: «Comparación a nivel internacional del coste de los accidentes y las enfermedades relacionadas con el trabajo», 2017

Por este motivo, la UE se ha comprometido con la lucha contra el cáncer en el lugar de trabajo a través de lo que se conoce como “Hoja de ruta sobre carcinógenos 2020-2024”, en el que se incluyen los MP (<http://bit.ly/41jX307>).

Y no sólo eso, a nivel normativo y en línea con el compromiso más amplio de intensificar la lucha contra el cáncer, la Comisión Europea también ha tomado cartas en el asunto: en 2022 modificó la Directiva 2004/37/CE, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo<sup>(32)</sup>, declarando explícitamente y por primera vez a los MP como dentro del ámbito de aplicación de dicha directiva y adquiriendo el compromiso de elaborar directrices propias de la UE para la manipulación de MP, a más tardar el 31 de diciembre 2022.

Fruto de este compromiso es la publicación en 2023 de la primera guía a nivel europeo, elaborada por expertos representantes de los distintos estados, que armonizan por primera vez los estándares de manipulación de MP en los estados miembros<sup>(33)</sup>.

Pendiente queda, con fecha límite establecida a más a tardar 5 de abril de 2025, el establecimiento por parte de la Comisión Europea de una definición propia de MP y la elaboración de una lista a nivel europeo de MP.

Es evidente, por tanto, que los MP conllevan un riesgo químico notable para los profesionales implicados en su manipulación, y por tanto, la evaluación de riesgos se torna uno de los puntos clave en la gestión y control del proceso de los MP. Minimizar la exposición laboral a MP debe ser, por tanto, un cometido primordial para las organizaciones sanitarias.

No obstante, aunque a nivel normativo así se exige, y distintos documentos instan al desarrollo de un sistema de análisis de riesgos, como el "Documento de consenso de Sociedades Científicas Españolas: Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas»<sup>(34)</sup>, o el propuesto por el Grupo de Consenso Americano de la *United States Pharmacopeia* (USP) para los MP<sup>(35)</sup>, la realidad es que los trabajos publicados al respecto son escasos o prácticamente nulos.

Y todavía más pobre es la literatura en relación a la evaluación de riesgos aplicada a entornos donde la manipulación de este tipo de medicamentos es emergente.

Es conocido por todos, que los MP se manipulan fundamentalmente en el seno de los centros sanitarios, en los servicios de farmacia donde se preparan y en las unidades clínicas, responsables de su administración. Sin embargo, existe una tendencia creciente en la administración domiciliaria de ciertos MP, como determinados tipos de quimioterapia, y es en este contexto donde el control de los riesgos asociados puede ser más laxo y se carece en la mayoría de los casos, de supervisión directa del proceso. Por este motivo, la evaluación de riesgos en este ámbito puede aportar un enorme valor añadido.

En este sentido, el trabajo de Bernabeu *et al*<sup>(36)</sup> identificó puntos críticos de exposición en el proceso de manipulación de MP en las Unidades de Hospitalización a Domicilio a pesar de las medidas de control actualmente instauradas en la mayoría de centros, lo que abre la puerta al establecimiento de medidas adicionales que mejoren las presenten. La minorización de estos riesgos constituye el siguiente paso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc.* 1946; 132(3):126-32. DOI: 10.1001/jama.1946.02870380008004
2. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979;1(8128):1250-1. DOI: 10.1016/S0140-1696736(79)91939-1
3. Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1980;6(4):299-301. DOI: 10.5271/sjweh.2605
4. Anderson RW, Puckett WH, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1982;39(11):1881-7. PMID: 6756133
5. Waksvik H, Klepp O, Brøgger A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep.* 1981;65(7-8):607-10. PMID: 7248981

6. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health*. 1984;10(2):71-4. DOI: 0.5271/sjweh.2355
7. Guidelines for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy departments and hospital wards. *Hosp Pharm*. 1981;16(1):17-20. PMID: 10249749
8. American Society of Hospital Pharmacists (ASHP). ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(5):1033-49. PMID: 2186621
9. Yodaiken R, Bennett D. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1986;43(5):1193-204. PMID: 3717176
10. Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2004 Report: 2004–165 [citado 29 de enero 2024]. Disponible en: <https://goo.gl/PoEScK>
11. National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2010 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention,; 2010. [citado 29 de enero de 2024]. Report No.: 2010-167. Disponible en: <http://bit.ly/3zNtzw1>
12. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O'Callaghan J. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2012 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention,; 2012 [citado 29 de enero de 2024]. Report No.: 2012-150. Disponible en: <http://bit.ly/3mtA4B1>
13. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O'Callaghan J. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2014 [citado 29 de enero de 2024]. Report No.: 2014-138. Disponible en: <https://bit.ly/3KMJIZ4>
14. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O'Callaghan J. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention,; 2016 [citado 29 de enero de 2024]. Report No.: 2016-161. Disponible en: <http://bit.ly/3KnZ4ln>
15. Connor T, MacKenzie B, DeBord D, Trout D, O'Callaghan J, Ovesen, JL. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020 [Monografía de Internet]. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2020 [citado 29 de enero de 2024]. Report No.: 2020-xxx. Disponible en: <https://bit.ly/400Pzyd>
16. Jong T de, Pawlowska-Cypriasiak K, Hildt-Ciupińska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health (OSH) issues in the healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report. Luxembourg: European Union Publications Office; 2014 [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://goo.gl/FMcZmG>
17. Herrero Alonso JM, Gaspar Carreño M, Cercós Lleti AC. Medicamentos peligrosos: una carrera de fondo. *Rev OFIL*. 2018;28(1):9-10.

18. Krstev S, Perunčić B, Vidaković A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav.* 2003;94(5):432-9. PMID: 14619181
19. Crudi CB, Stephens BL, Maier P. Possible occupational hazards associated with the preparation/administration of antineoplastic agents. *NITA.* 1982;5(4):264-5. PMID: 6922411
20. Curran CF, Luce JK. Ocular adverse reactions associated with adriamycin (doxorubicin). *Am J Ophthalmol.* 1989;108(6):709-11. PMID: 2596552
21. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, et al. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:455-62. PMID: 8442461
22. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988;30:984-7. PMID: 3230452
23. Anderson RW, Puckett WH, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1982;39(11):1881-7. PMID: 6756133
24. Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res.* 1982;42(11):4792-6. PMID: 6751527
25. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med.* 1985;313(19):1173-8. PMID: 4058490
26. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health.* 1985;39(2):141-7. PMID: 3925060
27. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(5):317-23. PMID: 8543380
28. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición durante el trabajo a agentes cancerígenos y mutágenos [Monografía de Internet]. Madrid, España: INSHT; 2009 [citado el 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://goo.gl/VPudgZ>
29. Valero García S, López Bri E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades. *Farm Hosp.* 2016;40(2):124-30. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10462
30. Erce A, editor. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. European Policy Recommendations. [Monografía de Internet]. Bruselas, Bélgica: Rohde Public Policy; 2016 [citado el 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/2qXKWHG>
31. Comisión Europea. Marco estratégico de la UE en materia de salud y seguridad en el trabajo 2021-2027 [Monografía de Internet]. Bruselas, Bélgica: Comisión Europea; 2021. [citado 29 de enero de 2024]. Report No.: {SWD(2021) 148 final}-{SWD(2021) 149 final} Disponible en: <http://bit.ly/3KMLidq>
32. Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, n° 158 (30-04-2004). Disponible en: <http://bit.ly/3ZZJAkB>
33. European Commission. Directorate General for Employment, Social Affairs and Inclusion. Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work. [Monografía de In-

ternet]. LU: Publications Office; 2023 [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2767/361444>

34. Poveda L, Zamudio, A, Sanz Villorejo, J, Cobos JL, Martínez de Aramayona M<sup>a</sup> José, Muedra M, et al. Documento de Consenso de Sociedades Científicas. Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas [Internet]. Madrid, España: Sociedades Científicas Españolas; 2015 [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://goo.gl/gvzRST>
35. The Hazardous Drug Consensus Group. Consensus Statement on the Handling of Hazardous Drugs: Per USP Chapter [Monografía de Internet]. North Carolina, USA: Hazardous Drug Consensus Statement; 2017 [citado el 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://bit.ly/2qubr6V>
36. Bernabeu-Martínez MÁ, Sánchez-Tormo J, García-Salom P, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Perception of risk of exposure in the management of hazardous drugs in home hospitalization and hospital units. Walton A, editor. PLOS ONE. 2021;16(7):e0253909. DOI: 10.1371/journal.pone.0253909