

■ ORIGINAL

Evaluación de la contaminación con agentes citotóxicos en hospitales en Colombia.

Evaluation of contamination by cytotoxic agents in colombian hospitals.

Enciso-Zarate A¹, Guzmán-Oviedo J¹, Sánchez-Cardona F¹, Martínez-Rohenes D,¹
Rodríguez-Palomino JC¹, Alvarez-Risco A², Del-Aguila-Arcentales S³, Diaz-Risco S⁴.

¹Liga Colombiana contra el Cáncer. Colombia

²Instituto de Investigación. Facultad de Ciencias Administrativas y Recursos Humanos. Universidad de San Martín de Porres. Perú

³Facultad de Ciencias Administrativas y Recursos Humanos. Universidad de San Martín de Porres. Perú

⁴Centro de Fertilidad de Cajamarca. Perú

RESUMEN

Introducción: Las revisiones del 2007 a la farmacopea americana vigente en todo el hemisferio occidental (USP capítulo 797) incluyen una sección sobre el manejo de fármacos peligrosos como preparaciones magistrales estériles, donde se recomienda el muestreo ambiental para detectar trazas de fármacos peligrosos no contenidos, afirmando que esta medida de calidad debe llevarse a cabo de forma rutinaria.

Objetivo: Determinar la tasa de contaminación con agentes citotóxicos en las áreas de trabajo de tres instituciones hospitalarias de Colombia.

Material y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo, transversal. Se recolectaron muestras de 18 áreas evaluando simultáneamente la presencia de tres fármacos que han sido históricamente usados como trazadores de contaminación química: Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo y Carboplatino. Se evalúan superficies de áreas de preparación (cabina de seguridad biológica-CSB o aislador de barrera-AB), alistamiento y administración de medicamentos oncológicos incluyendo áreas comunes a la central de mezclas y la sala de administración de medicamentos oncológicos.

Resultados: En el departamento de enfermería y farmacia existe contaminación química debido a los medicamentos citostáticos. En enfermería la contaminación se dio más debido a Carboplatino mientras que en el área de central de mezclas, el fármaco que más detectado fue 5-fluoruracilo.

Fecha de recepción 10/06/2016 Fecha de aceptación 18/11/2016

Correspondencia: Aldo Alvarez Risco

Correo electrónico: aalvarezr@usmp.pe

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S.

La comparación entre ambos departamentos permite evidenciar que la mayor tasa de contaminación se ha encontrado en farmacia. El principio activo más detectado fue 5-fluoruracilo.

Conclusión: Se recomienda que las instituciones revisen los estándares para la preparación y administración de fármacos peligrosos a la luz de la normatividad mundial (USP, ASHP, ISOPP) en aspectos como la política y el procedimiento actual, controles de ingeniería, procedimientos de limpieza, manipulación de los viales del fabricante, evaluación de la CSB o AB, capacitación y educación del personal tanto en las áreas de preparación y administración, uso de EPP adecuados, la incidencia de derrames recientes en el área de la farmacia o de preparación que podrían elevar los niveles de detección y la implementación de CSTD.

Palabras clave: citotóxicos, cáncer, Colombia, centros hospitalarios

ABSTRACT

Introduction: The reviews made in 2007 to the current American pharmacopoeia throughout the Western Hemisphere (USP Chapter 797) include a section about handling hazardous drugs as master sterile preparations. In this sense, environmental sampling is recommended to detect traces of dangerous and not contained drugs. It is stated this quality measure should be carried out routinely.

Objective: To determine the rate of contamination with cytotoxic agents in the working areas of three hospitals in Colombia.

Material and Methods: It was carried out a descriptive, prospective and cross-sectional study. Samples were collected simultaneously from 18 areas. It was evaluated the presence of three drugs that have been historically used as tracers of chemical contamination: Cyclophosphamide, 5-fluorouracil and carboplatin. The surface of preparation areas (biological safety cabinet or isolator CSB-barrier-AB), enlistment areas and the ones of cancer drugs administration including common areas of the central mixing and living areas of oncology drugs administration were evaluated.

Results: In the department of nursing and pharmacy exists chemical contamination caused by cytostatic drugs. In nursing pollution was mainly related to carboplatin while in the central mixing area, the most detected document was 5-fluorouracil. The comparison between both departments shows that the highest rate of contamination was found in pharmacy. The most detected active substance was 5-fluorouracil.

Conclusion: It is recommended that institutions review the standards for the preparation and administration of hazardous drugs in the light of global standards (USP, ASHP, Isopp) in areas such as politics and the current procedure, engineering controls, cleaning procedures, handling manufacturer's vials, assessment of CSB or AB, training and education of the staff both, in the areas of preparation and administration, use of appropriate PPE, the incidence of recent spills in the pharmacy or preparation area that could raise detection levels and the implementation of CSTD.

Key words: cytotoxic agents, cancer, Colombia, hospitals

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Se espera que para 2030 la cifra de nuevos casos supere los 25 millones¹. Los medicamentos usados para el tratamiento de este tipo de enfermedades, contienen fármacos de elevada toxicidad, principalmente hematopoyética, renal, hepática, digestiva y dérmica, puesto que inhiben el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo, el bloqueo de la división y la reproducción celular². En 1999, OSHA (Occupational Safety and Health Administration) comienza a preocuparse por la exposición laboral del personal sanitario a antineoplásicos, y publica un manual técnico sobre el control de la exposición laboral a compuestos citotóxicos³. Más recientemente, ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) actualizó sus recomendaciones para la manipulación segura de citotóxicos⁴.

En términos de exposición ocupacional, los fármacos peligrosos (FP) se definen como agentes que, por su inherente toxicidad, representan un peligro para el personal sanitario. La exposición ocurre durante todo el ciclo de vida del fármaco, desde su manufactura, transporte o distribución hasta la preparación, administración y eliminación de los residuos. Así pues, el personal expuesto puede ser tanto trabajadores de la industria encargados de su producción, embalaje y distribución, como personal sanitario (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería o técnicos sanitarios) encargados de la preparación, administración y eliminación de residuos.

Desde finales de la década de los años setenta, Flarck y col. observaron que el personal de enfermería que trabajaba sin protección en ambientes donde se preparaban y administraban fármacos citotóxicos presentaba concentraciones en orina de sustancias mutagénicas más elevadas que el personal no expuesto⁵. Estos hallazgos fueron confirmados en posteriores estudios sobre mutagenicidad urinaria, aberraciones cromosómicas e intercambios de cromátidas hermanas, en el personal sanitario que manejaba fármacos citotóxicos.⁶⁻⁹

En 2004, NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) publicó una alerta sobre la exposición laboral a agentes antineoplásicos y otros fármacos peligrosos,¹⁰ lo cual volvió a destacar lo descrito por McDewitt desde 1993: Que la manipulación durante la preparación y administración de fármacos peligrosos puede causar al personal sanitario problemas de salud a corto y largo plazo,¹¹ tales como erupciones en la piel, sequedad en las mucosas, alopecia, decaimiento, infertilidad, abortos involuntarios,^{12,13} defectos de nacimiento,^{14,15} daño hepático,¹⁶ y posiblemente leucemia u otros tipos de cáncer.^{17,18}

Las revisiones del 2007 a la farmacopea americana vigente en todo el hemisferio occidental¹⁹ (USP capítulo 797) incluyen una sección sobre el manejo de fármacos peligrosos como preparaciones magistrales estériles, donde se recomienda el muestreo ambiental para detectar trazas de fármacos peligrosos no contenidos, afirmando que esta medida de calidad debe llevarse a cabo de forma rutinaria. Los resultados del presente estudio pretenden cuantificar trazas de tres fármacos peligrosos (FP) en el entorno laboral de

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S.

tres Instituciones Prestadoras de salud (IPS) de Colombia donde reciben atención más de 1500 pacientes oncológicos al mes.

OBJETIVO

Determinar la tasa de contaminación con agentes citotóxicos en las áreas de trabajo de tres instituciones hospitalarias de Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, prospectivo, transversal. Se recolectaron muestras de 18 áreas evaluando simultáneamente la presencia de tres fármacos que han sido históricamente usados como trazadores de contaminación química: Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo y Carboplatino. Se evalúan superficies de áreas de preparación (cabina de seguridad biológica-CSB o aislador de barrera-AB), alistamiento y administración de medicamentos oncológicos incluyendo áreas comunes a la central de mezclas y la sala de administración de medicamentos oncológicos.

El método de muestreo utilizado para cuantificar la masa por centímetro cuadrado de los antineoplásicos consistió en delimitar áreas de inspección de 30 cm² donde se realizaría la muestra por arrastre con un par de hisopos cilíndricos absorbentes, por cada área. Cada hisopo se introduce previamente en un tubo de tapa rosca con 3 mL de alcohol isopropílico. Después de humedecerse, se deja caer el hisopo sobre el área y se realiza el arrastre en forma de «S» con un hisopo en sentido vertical y con el otro en sentido horizontal. Cada muestra se guardó en su respectivo frasco con tapa rosca identificando claramente el área a la que corresponde. Las 18 muestras tomadas por los Químicos Farmacéuticos de las instituciones que participaron en el estudio fueron remitidas al Laboratorio ChemoGLO donde fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS / MS)²⁰. Los resultados del análisis son remitidos a cada institución para luego unificar los datos y redactar el informe final.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los resultados de las pruebas por lugar y departamento donde se ubica cada área inspeccionada. La concentración de cada fármaco está expresada en nanogramos /centímetro cuadrado [ng/cm²]. Se puede apreciar que tanto en el departamento de enfermería como en el de farmacia existe contaminación química debido a los medicamentos citostáticos. Se aprecia, además, que en enfermería la contaminación se dio más debido a Carboplatino, mientras que en el área de central de mezclas, el principio activo que se detectó más veces fue 5-fluoruracilo.

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcenales S, Diaz-Risco S.

Tabla 1. Contaminación Química por Área de Inspección

LUGAR	DEPARTAMENTO	AREA INSPECCIONADA	5-FLUOROURACILO	CICLOFOSFAMIDA	CARBOPLATINO
IPS 1	Central de Mezclas	Área de trabajo manual	>2000.00	24.22	77.40
IPS 1	Central de Mezclas	Cara Posterior CSB	77.74	211.22	78.86
IPS 1	Central de Mezclas	Cara Anterior CSB	ND	ND	ND
IPS 1	Central de Mezclas	Cara Lateral Der CSB	ND	ND	ND
IPS 1	Central de Mezclas	EPP (Bata QF Producción)	>2000.00	ND	93.69
IPS 1	Central de Mezclas	Exclusa	182.70	20.77	ND
IPS 1	Enfermería	Carro Transporte MED	ND	ND	ND
IPS 1	Enfermería	Área de trabajo manual	ND	ND	30.38
IPS 1	Enfermería	Almacenamiento MED	ND	1676.49	101.20
IPS 1	Enfermería	EPP (BATA ENFERMERO)	ND	ND	ND
IPS 1	Enfermería	Dosis Unitaria del MED	1229.09	ND	ND
IPS 1	Central de Mezclas	Piso en área blanca CSB	ND	37.28	ND
IPS 2	Central de Mezclas	Área de trabajo manual	111.93	908.59	13.80
IPS 2	Enfermería	Dosis Unitaria del MED	ND	ND	12.16
IPS 2	Enfermería	Área de trabajo manual	ND	ND	ND
IPS 3	Central de Mezclas	Área de trabajo manual	>4000.00	ND	25.80
IPS 3	Central de Mezclas	Carro Transporte MED	289.04	30.42	ND
IPS 3	Central de Mezclas	Exclusa	ND	ND	ND

ND = No detectable (<0,01 ng/cm²)

Basado en los datos de la tabla 1, se muestra en la figura 1 la tasa de contaminación por los departamentos de enfermería y farmacia. La comparación evidencia que la mayor tasa de contaminación se ha encontrado en las preparaciones realizadas por el departamento de farmacia (50% de diferencia para 5-Fluorouracilo; 40% de diferencia para Ciclofosfamida; 2% de diferencia para Carboplatino).

La figura 2 muestra la cantidad total detectada de los medicamentos. En términos generales, el principio activo más detectado fue 5-fluorouracilo.

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcetales S, Diaz-Risco S.

Figura 1: Tasa de contaminación por departamento

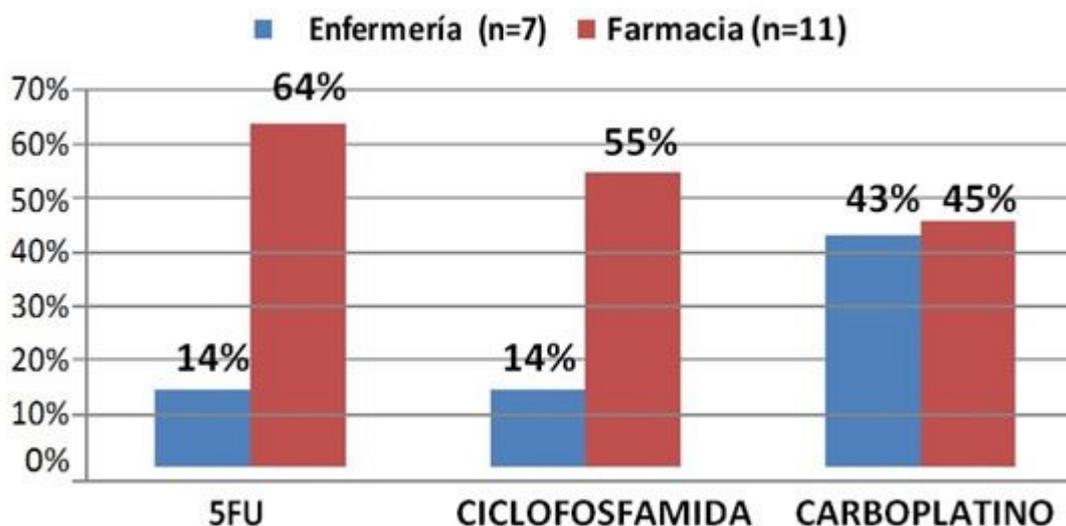
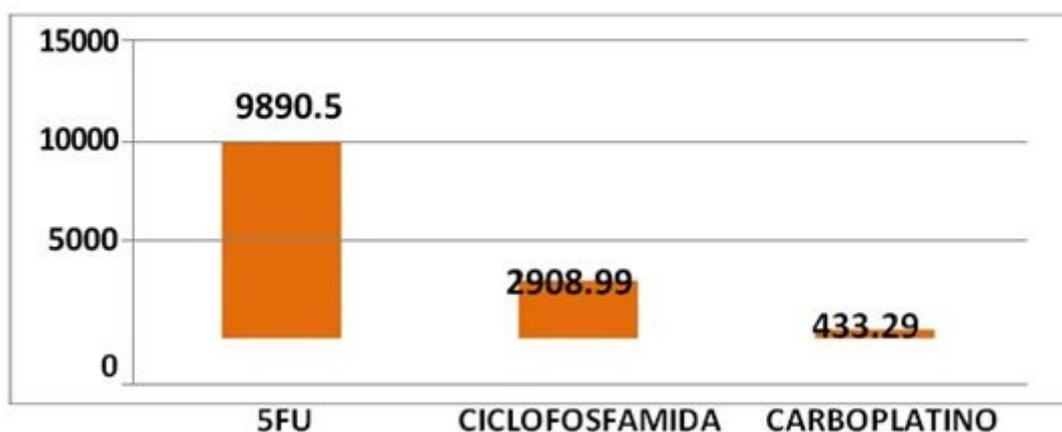


Figura 2: Cantidad total detectada (ng/cm³)



Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S.

DISCUSIÓN

Para este estudio, la tasa media de contaminación de superficies es del 43%, lo que se correlaciona con los estudios publicados por Connor²¹ y Siderov²² que demuestran que los niveles de contaminación química producto de la liberación de vapores y aerosoles de medicamentos peligrosos prevalece a pesar de la existencia de controles de ingeniería primarios (cabinas de seguridad biológica o aisladores de barrera) y secundarios (filtros, sistemas de ventilación),²³ llegando incluso a contaminar el producto terminado (dosis unitaria) y las áreas de enfermería donde se administran estos medicamentos. La tasa media de contaminación por departamento muestra que un 25% de las áreas de enfermería y un 55% de las áreas de las centrales de mezclas están contaminadas con alguno de los FP evaluados.

El nivel de contaminación química es más alto para 5-Fluorouracilo que para los demás fármacos evaluados aunque cabe resaltar que cualquier nivel detectable es inaceptable y constituye riesgo para la salud. Este estudio concentra su análisis en tres fármacos marcadores de contaminación, sin embargo, la exposición laboral de los trabajadores de la salud asociados a la práctica de oncología puede ser mayor a la registrada pues hay exposición a vapores y aerosoles de más de 20 fármacos peligrosos todos los días.

Así pues, la evidencia actual pone de manifiesto la necesidad del uso obligado de equipo de protección personal (EPP), reducir la exposición del personal sanitario a los fármacos peligrosos, ya que pueden ser potencialmente peligrosos para la salud. En Colombia, ya está disponible la tecnología que podría ayudar a contener este importante riesgo laboral: Los sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (CSTD, por sus siglas en inglés),²⁴ que suponen un complemento ideal para la contención del riesgo de exposición química y cuya eficacia ha sido probada durante casi dos décadas²⁵⁻²⁷. Estudios han encontrado presencia de fármacos peligrosos o sus metabolitos en la orina de los trabajadores de la salud expuestos a ambientes de trabajo contaminados, incluso el personal expuesto a FP en tabletas orales da positivo a pruebas en orina²⁸. Esto prueba que la exposición a contaminantes químicos en el sitio de trabajo es la causa inicial de que dicha contaminación traspase las medidas de prevención (CSB/AB y EPP).

Un principio general de economía establece que las necesidades en salud pueden ser infinitas mientras que los recursos disponibles para atenderlas son cada vez más escasos. Una forma de evaluar si los recursos en salud están siendo bien invertidos es realizando evaluaciones económicas completas de las tecnologías sanitarias utilizadas en el contexto del sistema de salud propio de cada país. Adoptar o rechazar una tecnología sanitaria considerando solamente su costo de implementación, sin evaluar su eficacia o seguridad es con frecuencia el error más costoso para un sistema de salud, por tal razón es imperativo que los tomadores de decisiones cuenten con información suficiente para calificar una tecnología sanitaria, compararla con la que esté vigente y establecer si la sociedad o el sistema de salud debe asumir lo que se está dispuesto a invertir por una tecnología que suponga un avance en efectividad y seguridad. En el escenario del

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S.

sistema de salud colombiano, la implementación de nuevas tecnologías como los CSTD puede surgir desde varias perspectivas. En Chile, por ejemplo, la industria farmacéutica ha empezado a subsidiar la implementación de los CSTD como estrategia de Bioseguridad, en Norteamérica y Europa el uso de CSTD es asumido por el sistema de salud, pues se ha demostrado con creces su coste-efectividad. De cualquier forma, por definición, es el generador del riesgo quien debe mitigarlo y asumir el coste de las estrategias para su contención, indicar cual actor del sistema de salud deba hacerlo claramente no es objetivo de este análisis.

Estudios como este, tienen como objeto despertar conciencia profesional de personal de farmacia y enfermería, así como promover la salud y seguridad laboral. Sin embargo, se requiere mayor compromiso de los organismos de inspección y vigilancia para controlar aspectos críticos en las preparaciones magistrales estériles como son: el riesgo de contaminación química, el manejo de residuos tóxicos y la estabilidad microbiológica del contenido de los viales una vez reconstituidos, aspectos sobre los cuales los verdaderos CSTD ofrecen una solución definitiva.

CONCLUSIÓN

La evidencia recopilada en este estudio concuerda con lo descrito en la literatura y pone de manifiesto el grave riesgo para la salud del personal asistencial expuesto a agentes citostáticos y demás fármacos peligrosos. Basándose en los resultados de este estudio, se recomienda que las instituciones revisen los estándares para la preparación y administración de fármacos peligrosos a la luz de la normatividad mundial (USP, ASHP, ISOPP) en aspectos como la política y el procedimiento actual, controles de ingeniería, procedimientos de limpieza, manipulación de los viales del fabricante, evaluación de la CSB o AB, capacitación y educación del personal tanto en las áreas de preparación y administración, uso de EPP adecuados, la incidencia de derrames recientes en el área de la farmacia o de preparación que podrían elevar los niveles de detección y la implementación de CSTD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe mundial sobre el cáncer 2014, IARC. Organización Mundial de la Salud, Centro de Prensa: Cáncer. [Consultado 16 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. González-Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012; 36(5):368-373
3. Occupational Safety and Health Administration OSHA Technical Manual. Disponible en: http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_toc.html/
4. ASHP Reports: ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63:1172-1191.

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S.

5. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979; 1:1250-1.
6. Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 1996; 15:2713-23.
7. Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res*. 1996; 17:253-61.
8. Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers - Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf*. 1999; 20:347-59.
9. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs*. 1993;16(4):288-295.
10. National Institute for Occupational Safety and Health. DHHS (NIOSH) Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. Publication No 2004-165; 2004.
11. McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med*. 1993; 35(1):57-60.
12. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(4):327.e1-8.
13. Hemminki K, Kyronen 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):141-147.
14. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*. 1992; 49(12):855-861.
15. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res*. 2005; 587(1-2):45-51.
16. Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Sutinen S, Sotaniemi KA, Lehtola J, et al. Liver damage in Nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand*. 1983; 214(3):181-189.
17. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians". *Scand J Work Environ Health*. 1994; 20(1):22-26.
18. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PD, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med*. 2010; 52(10):1019-27.
19. USP <797> Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations. Revision Bulletin 2007.
20. ChemoGlo. How to Conduct Wipe. Disponible en: <https://www.chemoglo.com/wipeprocedure.aspx>
21. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56(14):1427-32.

Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S.

22. Siderov J, Kirska S, McLauchlan R. Surface Contamination of Cytotoxic Chemotherapy Preparation Areas in Australian Hospital Pharmacy Departments. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2009; 39(2):117-121.
23. Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, Jomier JY, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg*. 2005; 49(7):619-628.
24. Power LA. Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs, *Pharmacy Practice News*, June 2013.
25. McMichael D, Jefferson D, Carey E et al. Utility of the PhaSeal closed system drug transfer device. *The American Journal of Pharmacy Benefits*. 2011; 3(1): 9-16
26. Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, Weber DJ, Gergen-Teague M, Eckel SF. An economic and microbiologic evaluation of single dose vial extension for hazardous drugs. *J Oncology Practice*. 2012; 8(4):e45-e49.
27. Carey, E. et al. Second look utilization of a closed-system transfer device (PhaSeal). *Am J Pharm Benefits*. 2011;3(6): 1-18.
28. Nyman HA, Jorgenson JA, Slawson MH. Workplace contamination with antineoplastic agents in a new cancer hospital using a closed-system drug transfer device. *Hospital Pharmacy*. 2007; 42(3):219-225.