

# UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

## TRABAJO FIN DE GRADO

### CITOSTÁTICOS: EFECTOS TOXICOS SOBRE EL PERSONAL SANITARIO



**Facultad de Ciencias de la Educación, Enfermería y  
Fisioterapia.**

**GRADO EN ENFERMERÍA**

**Curso Académico: 2012/13**

**- Autor/a -**

**Marina Martínez Marcos**

**- Tutor:**

**Isabel M<sup>a</sup> Beltrán Rodríguez**

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA.....	7
DESARROLLO.....	8
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22
ANEXOS.....	25

**❖ RESUMEN.**

**Introducción:** Los citostáticos son fármacos utilizados preferentemente en procesos neoplásicos, actuando no solo sobre células malignas sino también sobre tejidos de proliferación rápida, como pueden ser la piel, mucosas de medula ósea, intestino y otros. El aumento en la utilización de estos fármacos ha provocado una continua preocupación por los riesgos sobre la salud a los que se expone el personal que trabaja con ellos, ya que son medicamentos considerados potencialmente peligrosos.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo consiste en conocer los riesgos y evaluar el nivel de toxicidad del personal sanitario cuando se expone a fármacos citostáticos, y analizar las distintas medidas de prevención, según la normativa actual. **Metodología:** Para este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en Bases de datos de Enfermería y de Medicina, en base a los estudios realizados en los últimos años. Se trata de una revisión narrativa que relacionaba riesgo de toxicidad del personal sanitario con exposición ocupacional a fármacos citostáticos. **Conclusiones:** Se evidencian los efectos tóxicos que provocan la exposición ocupacional a fármacos citostáticos sobre la salud del personal sanitario. Las pruebas más usadas son las de estudios de micronúcleos en células exfoliadas y en linfocitos en sangre, seguidas de las de análisis de orina. Se observa que un alto nivel de Equipamiento Técnico y un Equipo de Protección Individual mejorado, podría evitar la toxicidad.

**Descriptores:** citostáticos, personal sanitario, efectos tóxicos, métodos preventivos, estudios.

**❖ ABSTRATC**

**Introduction:** The cytostatic drugs used are preferably in neoplastic processes, acting not only on malignant cells but also rapidly proliferating tissues, such as skin, mucous membranes, bone marrow, intestine and others. The increased use of these drugs has led to a continued concern about the health risks to which it exposes the staff working with them, as they are considered potentially dangerous drugs.

**Objectives:** The aim of this paper is to know the risks and assess the level of toxicity of medical personnel when exposed to cytostatic drugs, noting in recent studies the most commonly used for assessment, and analyzing the various preventive measures, under the current rules. **Methodology:** This paper has reviewed the literature in databases Nursing and Medicine, regarding studies based on the last six years. Narrative reviews is that related toxicity hazard for healthcare workers with occupational exposure to cytostatic drugs. **Conclusions:** We demonstrate the toxic effects that cause occupational exposure to cytostatic drugs on the health of the workers. The most commonly used tests are the micronucleus study in exfoliated cells and blood lymphocytes, followed by urinalysis. It is observed that a high level of technical equipment and Personal Protective Equipment improved, could avoid toxicity.

**Descriptors:** cytostatic, health personnel, toxic effects, preventive methods, studies.

## ❖ INTRODUCCIÓN

Los fármacos **Citostáticos** son sustancias citotóxicas, diseñadas y utilizadas para causar disfunción celular, inhibiendo el crecimiento de células, mediante la alteración del metabolismo y el bloqueo de la división y la reproducción celular. Debido a su mecanismo de acción a este nivel, pueden provocar efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos.

El aumento de enfermedades tratadas con fármacos citostáticos (como quimioterapia en el tratamiento del cáncer) sumado a un mayor uso en distintas patologías como resultado del avance en los conocimientos médicos, da lugar a que estos medicamentos sean cada vez más utilizados.

Ante este grave problema laboral se hará una revisión bibliográfica para evidenciar las investigaciones llevadas a cabo, que relacionaban riesgo de cáncer y/o desenlaces tóxicos y reproductivos en personal con exposición ocupacional a fármacos citostáticos.

Rey et al (1) en una monografía publicada en 2006, comentaban que los estudios realizados en la década de los 80, sugerían que las medidas propuestas eran adecuadas para proteger a los trabajadores (se utilizan cabinas de flujo laminar horizontal y había escaso uso de los equipos de protección por parte del personal manipulador), sin embargo estos otros hallazgos estaban basados en la aplicación de métodos poco sensibles como el test de Ames. Dicen que posteriormente, tras la verificación de los peligros a los que se exponía el trabajador y la poca seguridad que se utilizaba, diferentes organizaciones publicaron nuevas recomendaciones, en las que se incluían rigurosos programas de entrenamiento de los manipuladores, cambio de la cabina de flujo laminar horizontal por una cabina de seguridad biológica (CBS), utilización de salas limpias de clase 100, uso de equipo de protección apropiados, así como establecimiento de normativas en gestión de los residuos. Además las pruebas que valoraban la exposición tanto ambiental como biológica resultaban más sensibles y específicas (mutagenicidad urinaria, aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas).

Así pues hoy día, como nos indica González et al en 2012 (2), se usa un sistema cerrado (CBS II tipo B3) y aparecen nuevas pruebas para evaluación de la exposición, como cromatografías o espectrometrías de masas.

Sánchez et al (3) en su guía para el manejo de citostáticos en enfermería, nos explican que las estrategias preventivas que se han ido desarrollando para el control seguro de estos fármacos, han avanzado positivamente, quedando solo pendiente la problemática en la administración de éstos en Atención Primaria, ya que además de el personal sanitario también hay que proteger al paciente, familiares y al medio ambiente.

En 2007 el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (4), tras la preocupación de la exposición laboral del personal sanitario a estas sustancias, publica la Nota Técnica (NTP) 740 sobre Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario, en la que se comenta los principales aspectos a considerar en la manipulación de estos compuestos. Por otro lado esta Nota recoge un listado de los principales citostáticos según su clasificación por la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer) (AnexoI), y además pretende dar una visión amplia de las principales medidas preventivas a aplicar con el fin de evitar la exposición a citostáticos en el centro de trabajo.

González Álvarez et al (2), comentan que la evidencia actual, sigue manifestando la necesidad de reducir la exposición del personal sanitario a los fármacos citotóxicos, ya que existen casos en los que no se cumplen las normas de seguridad, y es preciso la actualización continua de éstas debido sobre todo a cambios producidos en el puesto de trabajo.

En mi periodo de prácticas en el Centro de Salud, observé que el personal no utilizaba ningún tipo de prevención, ni seguían las medidas de seguridad a la hora de administrar el metrotexato en pacientes con artritis, todo ello me ha llevado a profundizar en el tema de citostáticos y cuáles son los efectos tóxicos que pueden provocar en estos sanitarios.

Me parece un tema interesante ya que, como he marcado anteriormente, cada vez más se utilizan este tipo de fármacos, bien por el aumento de cáncer en los últimos años o por la utilización de éstos en otro tipo de patologías no neoplásicas, lo que provoca un serio riesgo en la salud del personal que los manipula.

## ❖ **OBJETIVOS**

- Conocer los riesgos a los que se exponen los trabajadores sanitarios cuando manipulan medicamentos citostáticos.
- Evaluar el nivel de toxicidad que presenta el personal sanitario ante la exposición ocupacional a fármacos citostáticos.
- Valorar los efectos tóxicos que provocan la exposición a fármacos citostáticos, basándonos en las pruebas realizadas en los distintos estudios.
- Conocer los métodos de prevención llevados a cabo identificando los cuidados que se pueden ofrecer dentro de La Salud Laboral.

## ❖ **METODOLOGÍA:**

Revisión narrativa bibliográfica en base a estudios realizados, la cual tiene como objetivo analizar y obtener información de la literatura consultada, utilizando la documentación más relevante y necesaria relacionada con nuestro tema, que en este caso se refiere a los efectos tóxicos de los citostáticos sobre el personal sanitario.

Los registros adquiridos se han recogido de protocolos para el manejo seguro de citostáticos, guías clínicas y de la página del Ministerio de la Seguridad e Higiene en el trabajo. Además se han consultado bases de datos de Ciencias de la Salud para la revisión de la evidencia científica, como son: Pubmed, Cuiden, Scielo y Lilacs, atendiendo a los descriptores con los operadores booleanos “AND” y “OR”: “citostáticos”, “personal sanitario”, “efectos tóxicos”, “métodos preventivos”, “estudios realizados”; “citostatic”, “health personnel”, “toxic effects”, “preventive methods”, “studies”.

Tras la revisión exhaustiva, los artículos fueron clasificados y seleccionados según los criterios de interés y objetivos del trabajo:

Los criterios, tanto de inclusión como de exclusión han sido:

- Criterios de inclusión:
  - Relacionados con Personal sanitario
  - Exposición a fármacos citostáticos
  - Periodo de artículos: 2006-20013

- Contener las palabras claves en las búsquedas.
  
- Criterios de exclusión:
- Los relacionados con Personal no sanitario.

## ❖ **DESARROLLO:**

### **1. CARACTERÍSTICAS DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL.**

Guardino et al en la publicación de la NTP 740 (4), han demostrado que las dosis terapéuticas de compuestos citostáticos pueden producir efectos nocivos en la salud de los pacientes. Sin embargo es más difícil valorar los posibles efectos adversos que pueda causar la exposición profesional crónica a bajos niveles de concentración de estos compuestos, ya que pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años.

**1.1. El profesional sanitario** con riesgo de exposición, va a ser aquel que prepara, administra y clasifica los residuos, que según el protocolo creado por Arceiz et al en 2012 (5) para el gobierno de La Rioja, tienen que ver con:

- Personal de farmacia
- Personal de Enfermería: enfermeras y auxiliares de enfermería (oncología, hematología y hospital de día).

**1.2. Para el manejo y la manipulación de citostáticos**, se realizan las siguientes operaciones(5):

- Preparación de una dosis a partir de una presentación comercial.
- Administración al paciente de tal dosis.
- Recogida/eliminación de los residuos procedentes de las anteriores actuaciones.

**1.3. Vías de entrada al organismo.** Todos los citostáticos no producen los mismos efectos y su peligrosidad es diferente según el tipo de fármaco.

Cajaraville y Tamés en 2006 (6), en el desarrollo de su guía explican las diferentes vías de penetración en el organismo por parte de estos medicamentos, como son:

- Inhalación o ingestión de aerosoles, microgotas o polvo en la manipulación de medicamentos orales.
- Absorción a través de la piel y/o mucosas por contacto directo durante la preparación o manipulación del fármaco, sus residuos o las excretas de los pacientes.
- Inoculación accidental por introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas, jeringas, etc.
- Por ingestión de alimentos y bebidas contaminadas con citostáticos en el área de trabajo.

Por otro lado también se produce exposición en la eliminación de excretas de pacientes en tratamiento con citostáticos, en la limpieza de derrames, en la limpieza y mantenimiento de las CSB, etc.

**1.4. Las zonas habituales de exposición** son fundamentalmente(1):

- Servicios de Farmacia(preparación)
- Plantas de hospitalización donde se administren (oncología, hematología, urología).
- Hospitales de día (Onco-hematológico).

**1.5. Los factores del riesgo**, como exponen Cajaraville et al (6) van a depender de:

- La toxicidad inherente de cada citostático. Tradicionalmente se han considerado más peligrosos los agentes alquilantes.
- El nivel de exposición, que se relaciona con: la carga de trabajo, las condiciones de manipulación, la protección ambiental, el material de protección y la técnica de manipulación.
- El tiempo de exposición. Es aconsejable aplicar sistemas de rotación entre el personal adiestrado.
- La fase del proceso. Hay mayor riesgo en la preparación y los derrames accidentales, aunque las medidas de protección deben incluir todas las fases del proceso.

**1.6.** Estos fármacos según ya comentaba Sanchez Calderón et al (3) en la guía de 2006, **no deben ser manipulados** por los profesionales que se encuentren en las siguientes situaciones:

- Embarazadas y mujeres que deseen quedarse embarazadas.
- Mujeres durante el puerperio y la lactancia.
- Personal considerado de alto riesgo, (con antecedentes de abortos o malformaciones congénitas).
- Personal del que se sospeche daño genético.
- Personal con antecedentes de alergias a medicamentos citostáticos.

**1.7. Recomendaciones** generales a adoptar por los trabajadores que manipulan citostáticos (5):

- En el manejo continuado, se usará doble guante de látex sin polvo o nitrilo adecuado.
- Lavado a fondo de manos antes y después de ponerse y quitarse los guantes, y después de cualquier tipo de manipulación de productos.
- No comer, beber, fumar, ni masticar chicle en áreas donde se manipulen citostáticos.
- Se evitará el uso de maquillaje, esmalte de uñas, laca u otros productos para el pelo donde se puedan fijar y se potencie la absorción por la piel.
- No llevar relojes, pulseras, anillos u otros objetos que puedan romper los guantes.
- Se utilizarán los equipos de protección individual recomendados: bata desechable, doble guante de latex sin polvo ó guante de nitrilo adecuado, mascarilla FFP3, gafas si existe riesgo de salpicadura.

### 3. RIESGOS SOBRE LA SALUD

La exposición continua y prolongada a pequeñas dosis de fármacos citostáticos pueden tener efectos mutagénicos, embriotóxicos, teratogénicos y carcinogénicos sobre el personal manipulador. Aunque no se han podido establecer de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos (debido sobre todo a las discrepancias existentes entre las diferentes pruebas utilizadas para determinar su toxicidad), el posible riesgo laboral que suponen y las graves consecuencias que pueden producir, hacen que sea imprescindible adoptar medidas que ayuden a reducir esta exposición y a garantizar unas condiciones óptimas de trabajo, siendo en este sentido la actividad preventiva la actividad más adecuada (Guardino et al, 2007)(4).

Según Marroquí et al en 2009 (7), el riesgo para la salud en los trabajadores sanitarios va a depender del tiempo de exposición a estos fármacos y el nivel de toxicidad que presentan.

Los efectos que provoca la exposición ocupacional pueden ser:

#### 3.1. Efectos agudos o a corto plazo de la exposición.

Algunos de los efectos tóxicos que provocan los fármacos citostáticos sobre los pacientes que reciben estos tratamientos también se ven reflejados en el personal que lo manipula, como pueden ser náuseas, erupciones cutáneas, pérdida de cabello, lesiones hepáticas y renales, pérdida de audición, etc.

Boccellino et al (8) su estudio de julio de 2010, comentan la permeabilidad del compuesto Doxorubicina, utilizado en el tratamiento de algunos tumores malignos en particular en el cáncer de mama, sobre tres tipos de guantes presentes en el mercado, lo cual va a producir efectos cutáneos como apoptosis en células epiteliales de las enfermeras que lo administran.

#### 3.2. Efectos crónicos o a largo plazo de la exposición.

Aparecen sobre la fertilidad y la observación de cáncer en el personal sanitario al manipular este tipo de fármacos. Producidos por exposiciones continuas y repetidas a bajas dosis, pero que es muy difícil demostrar epidemiológicamente la relación causa-efecto, según nos comenta Rey et al en 2006 (1).

Los efectos reproductivos tienen lugar principalmente en personal femenino, como pueden ser: bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, abortos espontáneos, embarazos ectópicos, dificultad para concebir, etc.

Fransman et al (9) en 2007, realizaron un estudio en enfermeras para evaluar la relación dosis respuesta entre desenlaces reproductivos y exposición a agentes antineoplásicos. Sus resultados mostraron que las enfermeras altamente expuestas a medicamentos citostáticos (mayor a 0'75 ug/semana) tardaban más tiempo en concebir que las enfermeras no expuestas.

Más recientemente Cañón y Rodríguez (10), en su publicación de 2010, cuentan que tras una revisión de la literatura, se mostró que hay evidencia clara de asociación e incremento de riesgo para el desarrollo de desenlaces reproductivos negativos en personal sanitario con exposición a estos fármacos.

La asociación de exposición a fármacos citostáticos con **cáncer** es debido a que muchos de estos agentes son conocidos carcinogénicos. Testa et al (11) en su estudio de 2007, tras varias pruebas valoradas, relacionan daño genético con riesgo potencial de cáncer en un grupo de 76 enfermeras.

#### **4. MONITORIZACIÓN.**

La monitorización es un método para llevar a cabo el nivel de contaminación ambiental y biológica.

Ya en 2011 Sugiura et al (12), realizaron a un estudio piloto en Japón sobre monitoreo ambiental y biológico de exposición a la ciclofosfamida, ya que en este país existen dudas acerca de los peligros inherentes al manejo de fármacos citotóxicos y el personal no utilizaba los métodos preventivos. Los resultados mostraron que muchas de las salas, independientemente de la utilización CSB, estaban contaminadas con ciclofosfamida.

La contaminación de las enfermeras puede ser debido a la absorción dérmica continua incluso después de salir del trabajo. Sin embargo ciclofosfamida no se detectó en farmacéuticos que siguieron las directrices de preparación de este medicamento.

Otro artículo comentado por Turci et al (13) en 2011, evaluaba el cumplimiento de las normas existentes en la práctica a través de un programa de vigilancia eficaz, basado en mediciones ambientales y biológicas, en siete hospitales de Italia, a través de distintas encuestas y analíticas realizadas a los trabajadores. Se confirma que un régimen de vigilancia rentable, incluyendo muestras pre-procedimientos, determinación de analitos y sus metabolitos, procedimientos validados, encuestas periódicas, es el enfoque adecuado para la recogida fiable de datos y por lo tanto para una intervención efectiva.

Aparecen dos tipos de monitorización:

#### **4.1. Monitorización ambiental.**

Relacionada con la determinación de citostáticos en ambiente, en distintas superficies de trabajo, contaminación del exterior de los envases de citostáticos, guantes, batas, etc. Solamente se han desarrollado técnicas para la determinación de algunos citostáticos (ciclofosfamida, fluorouracilo,..) y no están al alcance de la mayoría de las servicios de farmacia. Con esta monitorización obtenemos una medida de la exposición ambiental.

Chu et al (14) en 2012, realizaron un estudio piloto con seis farmacias hospitalarias, para determinar si la contaminación de fármaco antineoplásico de superficies existe y si los medicamentos residuales (ciclofosfamida y metrotexato) permanecen en estas superficies a pesar de que se limpia. Se concluye que la contaminación es más común en las farmacias de hospital que en la muestra y que las prácticas actuales de limpieza pueden no ser eficaces en la eliminación de fármaco residual de las superficies.

#### **4.2. Monitorización biológica.**

Los métodos empleados pueden ser a su vez: análisis de citostáticos o de sus metabolitos en orina y sangre del personal.

Se puede considerar que tienen una especificidad y sensibilidad alta. La problemática que plantea es, que por ahora no se ha establecido qué niveles se pueden considerar "seguros o aceptables" por lo que la interpretación de los resultados obtenidos en las pruebas biológicas refiere incidencias.

En los últimos 10 años han aparecido métodos capaces de determinar los efectos biológicos producidos por sustancias mutagénicas y carcinogénicas.

Ya en 2009, Kopjar et al (15) quisieron evaluar daños en el genoma inducido en linfocitos de sangre periférica en trabajadores de un hospital en Croacia. Para ello utilizaron un amplio enfoque de biomarcadores mediante el ensayo cometa alcalino y distintos criterios de valoración (análisis citogenético de alteraciones cromosómicas, la cinética de proliferación de linfocitos e inducción de micronúcleos). Todos estos valores mostraron mayores niveles de daño del Ácido deoxiribonucleico (ADN) y citogenética en comparación con la población general.

Resulta importante el estudio realizado por Cavallo et al (16) en 2009, que evaluaba un biomarcador de daño en el ADN que fuera adecuado para el monitoreo humano de los trabajadores expuestos. Tras una serie de pruebas resultó fiable el ensayo de micronúcleos en células exfoliadas bucales (método no invasivo) en el que aparecían células robustas, lo que indicaba que existía toxicidad por inhalación a dosis bajas.

#### **4.3. Tipos de estudios biológicos:**

- Mutagenicidad urinaria.

Los metabolitos de los agentes antineoplásicos se excretan en la orina, y gran porcentaje de ellos son mutagénicos, por medio del análisis de orina se determina si ha habido exposición a estos fármacos, pero será a dosis muy elevadas para conseguir un efecto.

Algunas de las investigaciones como la de Hama et al (17) en 2001, muestran que existen en hospitales japoneses, contaminación en personal por ciclosfosfamida. Para verificar esto se recogieron una muestras de orina de farmacéuticos encargado solamente de la dispensación del fármaco, 29 horas semanales. El método identificó que solo una muestra de un fármacéutico fue contaminada, pudiendo ser debido a la absorción del medicamento mientras los dispensaba.

Ndaw et al (18) en 2010, hicieron un estudio para valorar la exposición al citostático 5-flourouracilo, para ello cogieron muestras de orina en 19 farmacéuticos de un hospital, en las que tenían que determinar la presencia del principal metabolito de este compuesto. Utilizaron métodos nuevos como la espectrometría de masas y la cromatografía. Los resultados detectan cantidades mensurables del metabolito de 5-flourouracilo en orina, por lo que se evidencia la exposición a este fármaco.

- Aberraciones cromosómicas.

Estas representan el daño del ADN que es visible en células teñidas. El estudio de alteraciones cromosómicas puede demostrar un aumento de daño cromosómico en los linfocitos de personal expuesto.

En una publicación hecha por Bouraoui et al (19) en 2011, se explica que para comprobar los efectos eventuales de los fármacos contra el cáncer en enfermeras tunecinas, se empleó el test de aberraciones cromosómicas y micronúcleos, y así evaluar el efecto citotóxico de estas sustancias. Como resultado se dice que la frecuencia de células binucleadas fue significativamente mayor en la enfermeras expuestas que en la muestra control. También se detecta un aumento significativo de aberraciones cromosómicas estructurales.

Boughattas et al (20) en 2010 en un estudio similar al anterior, introducen como caracteres a tener en cuenta la edad, el sexo y el tabaquismo del personal sanitario. Hubo un aumento en las tasas de frecuencias para ambos micronúcleos (9,40% frente a 4,35%) y anomalías cromosómicas (1,85% frente a 0,30%) que se observó en el grupo expuesto más que en el control.

- Intercambio de cromátidas hermanas.

Se miden en los linfocitos que están involucrados con la reparación del ADN. El incremento en su frecuencia se presenta como un marcador que determina los agentes que pueden dañar el ADN.

Un ejemplo, en el que se investiga si existe daño en linfocitos cuya función es la reparación del ADN, tras un exposición a distintos fármacos citostáticos, lo publicaron Villarini et al (21) en 2011 su trabajo de investigación. Fue en un hospital de Italia que mediante el ensayo de cometa, se analizaron los leucocitos en sangre periférica de de 52 sujetos expuestos y 52 controles. El daño en el ADN aumento significativamente en los leucocitos de enfermeras expuestas en comparación con el grupo control.

- Aumento de micronúcleos en linfocitos en sangre.

La inducción de micronúcleos es otro indicador de exposición a agentes que dañan el ADN.

Cavallo et al (22) en 2007 realizaron una evaluación de los efectos genotóxicos en enfermeras que trabajaban con citostáticos en un hospital de oncología. El grupo fue compuesto por 23 enfermeras que trabajaban en el hospital de día y 20 sujetos sanos fueron seleccionados como controles. Se hicieron análisis en linfocitos de un grupo selecto de estas enfermeras, que se caracterizan por el aumento de las frecuencias de micronúcleos. Los resultados muestran daño genético inducido por la administración de citostáticos en particular en células exfoliadas bucales.

Otro resultado parecido fue valorado por Rombaldi et al (23) en 2008, que mediante el ensayo de micronúcleos se destacó un aumento significativo en los niveles de daño en el ADN. Se destaca del anterior estudio por la introducción de factores como, el consumo de alcohol y el día de la semana, lo cual puede afectar a los datos.

#### **4.4. Tipos de Pruebas realizadas en los distintos estudios:**

- Pruebas de contaminación de Equipos de Protección personal.
- Limpiezas de superficies.
- Valorar el aumento de micronúcleos en células exfoliadas bucales y en linfocitos en sangre.
- Estudio cometa para valorar el daño de ADN.
- Pruebas de orina, para ver si existía presencia de metabolitos antineoplásicos en orina de los trabajadores (Test de Ames).
- Biomonitorio estadístico de los trabajadores.
- Cuestionarios a los trabajadores.

### **5. PREVENCIÓN DE LOS RIESGOS DERIVADOS DE SU MANIPULACIÓN**

La Ley de Prevención de Riesgos Laborales (PRL), Ley 31/1995, de 8 de noviembre, configura el marco general en el que se deberán desarrollar las diferentes acciones preventivas (24).

En esta ley aparecen los distintos derechos que tienen los trabajadores en materia de prevención de Riesgos Laborales:

- Derecho a una protección eficaz en materia de seguridad y salud en el trabajo.
- Este deber de protección constituye, igualmente, un deber de las Administraciones públicas respecto del personal a su servicio.

- Los derechos de información, consulta y participación, formación en materia preventiva, paralización de la actividad en caso de riesgo grave e inminente y vigilancia de su estado de salud.

El Real Decreto 665/1997 de 12 de mayo (25) sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición de agentes cancerígenos durante el trabajo, contiene una serie de recomendaciones como: prevención y reducción de la exposición, medidas de protección personal, vigilancia de la salud de los trabajadores, información y formación de los mismos, etc .

Salud Laboral tiene la finalidad de determinar las medidas preventivas a adoptar tanto colectivas como individuales, para minimizar el riesgo de exposición de los trabajadores en toda la cadena de manipulación de citostáticos. Estas medidas que se redactan a continuación son publicadas por Arceiz et al en el protocolo de Manejo seguro de citostáticos redactado en 2012 en el gobierno de La Rioja (5). (Anexo II).

### **5.1. Utilización de los equipos de protección de uso obligatorio:**

Estos equipos deberán ser usados individualmente por el personal sanitario y constan del siguiente material:

- **Guantes:** Se recomienda utilizar los guantes de látex con un espesor mínimo de 0,3 mm y exentos de talco. Si no es posible, se emplearán guantes quirúrgicos de látex.
- **Bata:** Desechable y con abertura trasera, puños elásticos e impermeable en la zona delantera y en las mangas
- **Gorro:** Su uso es obligatorio por ser un requisito de las salas «limpias» (zona de preparación y zona de paso)
- **Mascarilla:** Es imprescindible en caso de no poder trabajar en CSB o cuando se dispone de una clase II tipo A.
- **Gafas con protección lateral:** Sólo cuando exista un riesgo razonable de salpicadura.
- **Calzas o calzado específico para la sala de preparación.**

#### **5.4. Vigilancia ocupacional.**

La Ley de Riesgos laborales en su artículo 22 (24), refiere que se deberán establecer programas de vigilancia de la salud del personal sanitario, relacionado con la manipulación de citostáticos. Por lo que el centro, junto con el servicio encargado, realizarán controles médicos a los trabajadores, y además marcaran la periodicidad de éstos. La realización de los controles tendrán lugar:

- Al inicio, después de la incorporación al lugar de trabajo.
- Periódicamente durante la vida laboral.
- Después de una exposición accidental aguda.
- Después de una ausencia prolongada de trabajo.
- En el momento de dejar el trabajo de manipulación.

Cada trabajador poseerá una historia de salud laboral, en la que constarán sus antecedentes personales y laborales, características del puesto de trabajo, examen médico previo, etc. Se realizaran revisiones periódicas cada 6 meses, con reconocimientos médicos convencionales en los que se hará especial hincapié en buscar signos agudos de toxicidad especial en pies y mucosas, y a largo plazo, alteración de las células sanguíneas que son las más sensibles a estos medicamentos por su rápida división.

#### **5.5. Formación e información del personal.**

Otras de las medidas preventivas a seguir fueron introducidas también por Rey et al (1) en 2006 en su monografía, referidas a la formación e información del personal.

El profesional que realiza la manipulación debe adquirir una serie de conocimientos imprescindibles para la realización segura del trabajo diario, como son: características y naturaleza de los citostáticos, riesgos de exposición, medidas protectoras, técnicas de manipulación, metodología de trabajo, actuación en caso de exposición a los fármacos, entre otros.

Es muy importante realizar periódicamente una labor informativa y formativa a todo el personal implicado a diferentes niveles:

- Conocimiento del protocolo de manipulación que exista en el centro de trabajo y formación en una serie de aspectos básicos de funcionamiento de la Unidad.

- Realización de reuniones periódicas con los técnicos de la Unidad para comentar incidencias, circuitos, introducción de nuevos fármacos, o todo aquello que represente cualquier cambio en la Unidad.

### **5.6. Gestión de Residuos de citostáticos:**

Otro método preventivo para evitar la contaminación del personal va a ser la buena gestión de los Residuos procedentes de estos fármacos citotóxico, amparado por la Ley 20/1986 de 14 de Mayo, Ley Básica de Residuos tóxicos y Peligrosos (26).

Se consideran residuos citostáticos los siguientes:

- Los restos de medicamentos citostáticos generados en la preparación y administración.
- El material utilizado en la preparación y administración (agujas, jeringas, frascos, bolsas y sistemas de infusión).
- El material de protección de los manipuladores (ropa protectora desechable, guantes y mascarillas).
- El material utilizado en la limpieza de las zonas donde se lleva a cabo la manipulación, especialmente la preparación y administración.
- El material procedente del tratamiento de derrames accidentales.

Según el manual de Gestión de Residuos del SAS los citostáticos pertenecen al grupo IIIb (27). (Anexo III)

Para la recogida de los residuos de citostáticos se utilizará contenedor de un solo uso o reutilizable, de color Rojo, elaborado con material que garantice su total eliminación, rígido impermeable, resistente a agentes químicos y materiales perforantes y que disponga de un cierre provisional que garantice su estanqueidad hasta su llenado y un cierre hermético definitivo. El contenedor se identificará con el pictograma de “Residuo CITOSTÁTICO”.

Se procederá de la manera siguiente:

- Los contenedores nunca se situarán en lugares de paso dentro de las unidades y se retirarán cada 12-24 horas.

- 
- El almacenamiento final se hará de forma independiente del resto de residuos, en lugar ventilado y a ser posible refrigerado. El tiempo máximo varía en función de la temperatura, pero a temperatura ambiente nunca será superior a 72 horas.
  - Durante todo el proceso de recogida y traslado de las bolsas y contenedores, es necesario que se asegure el mínimo contacto del personal con el contenido de estos recipientes, por lo que se deberá contar con los medios de protección adecuados.
  - La eliminación de estos residuos se realizará mediante la recogida de los mismos por una empresa autorizada para ello y su posterior tratamiento, preferiblemente por incineración.
  - Se desaconseja la inactivación química al ser un proceso complejo.

#### ❖ **DISCUSIÓN:**

Se confirma la toxicidad que provoca la exposición laboral del profesional sanitario a fármacos citostáticos, por lo que aunque las medidas de prevención han ido mejorando existe el problema de no cumplimiento total de estas, por lo que sigue habiendo riesgo para la salud en estos trabajadores.

Resulta relevante la evidencia observada en un estudio realizado en 2011 por Mrdanovic et al (28), donde se muestra que además de realizar las medidas de prevención correctamente, tomarse un antioxidante (Oligogal Se) durante 6 meses, contribuye a la disminución de los daños del Genoma en los trabajadores que manipulan los citostáticos, y además se reduce la frecuencia de micronúcleos y cromátidas hermanas.

Más actualizado Fabrizi et al (29) en Mayo de 2012 nos presenta en su artículo, un método innovador para establecer los niveles de exposición, basado en el uso de la Desorción Ionización por Electrospray (DESI) combinado con la técnica de espectrometría de masas. Se trataba de un procedimiento rápido, sencillo y sensible el cuál fue desarrollado para el monitoreo de la superficie que combinaba varios tipos de citostáticos (ciclofosfamida, decarbazina, metrotexato, etc.)

También es de interés resaltar, que aparece poca bibliografía que hable sobre la no existencia de riesgos para la salud durante la exposición ocupacional, ya que una mejora en el equipamiento técnico y personal, podría anular totalmente el riesgo de enfermedad provocado por estos medicamentos. Un ejemplo de ello es el artículo redactado por Gluten et al (30) en el que con el objetivo de investigar si había daño en ADN de varias

enfermeras de oncología, obtuvo la increíble respuesta de que no existía genotoxicidad en estas, pudiendo ser debido a unas buenas condiciones de trabajo, con un nivel de equipamiento alto y un equipo de protección individual muy mejorado.

### ❖ **CONCLUSIONES:**

La exposición ocupacional a los fármacos antineoplásicos, aunque sea en condiciones de seguridad controladas, representa un riesgo grave para la salud.

Los datos establecen que la exposición ocupacional se asocia a un riesgo potencial de cáncer, lo que nos sugiere que los métodos de prevención actuales no eliminan por completo los niveles de exposición, por lo que es necesario mejorar el apoyo a las prácticas de seguridad actuales.

Las pruebas que más se utilizaron, para evaluar los efectos tóxicos ante la exposición laboral a estos medicamentos, fueron las referidas a monitorización biológica, relacionadas con el análisis de micronúcleos en células exfoliadas y en linfocitos en sangre, seguidas de las de presencia de metabolitos en orina. Se observa que ninguna prueba es capaz de detectar por sí sola todos los efectos genotóxicos.

Queda de manifiesto la importancia de los métodos de prevención a seguir, ya que un alto nivel de equipamiento técnico y un equipo de protección individual mejorado, junto con nuevos programas de seguridad, no producía toxicidad.

Desde mi experiencia y después de haber realizado el trabajo sobre el tema de los citostáticos, pienso que el personal que trabaja con ellos, no es consciente de los problemas que a largo plazo le puede acarrear el mal uso de las medidas de seguridad. Además creo que desde el punto de vista de Prevención de Riesgos Laborales el trabajo está bien hecho, solo hace falta un mayor control del personal y motivar a éste para que siga las normas.

La base para que no exista exposición laboral negativa en nuestra salud, comienza en el cuidado de uno mismo y con motivación y ganas podremos seguir las reglas que se nos marcan.

---

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Rey M, Corrales E, Serra M.A y Clopés A. Manipulación y administración de citostáticos. Instituto Catalán de Oncología. 2006; 1: 1-32.
2. González Ivarez A, Lopez –Montenegro Soria M. A, Albert Mari A, Martínez Gomez M.A, Porta Oltra B y Jiménez Torres N.V. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. Revista de enfermería clínica Elsevier. 2012; 36: 368-373.
3. Sánchez Calderón M.R, García Díaz R.M, Toro Serralbo E y Trigueros Ayala V. Guía práctica para el manejo de citostáticos en enfermería. Revista científica Hygía de enfermería. 2006; 64: 5-14.
4. Guardino Solá X, Rosell Farrás M.G, Galisteo Manzanares M. Nota Técnica de Prevención 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Instituto de la seguridad e higiene en el trabajo. 2007.
5. Arceiz Campos C, Ibañez Rodríguez J.E, Romo Garrido G. Protocolo manejo seguro de citostáticos. Servicio Riojano de Salud. 2012; 1: 1-62.
6. Cajaraville G, Tamés M.J. Cuidados en la manipulación y administración de citostáticos. Instituto Oncológico. 2012; 2: 1-11.
7. Marroquí Lopez-Clavero C, Riesco Garcia I. Valoración del riesgo de exposición a medicamentos citostáticos en el Hospital general de Ciudad Real. Medicina y Seguridad del Trabajo (Madrid). 2009; 55: 215.
8. Boccellino M, Pedata P, Castiglia L, La Porta R, Pieri M, Quagliuolo L et al. Doxorubicin can penetrate nitrile gloves and induces apoptosis in keratinocytes cell lines. Toxicol Lett. 2010; 197:61-68.
9. Frasnman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H and He D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcor. Epidemiology. 2007; 18: 112-119.
10. Cañón Montañez W, Rodríguez Acelas AL. ¿ Se incrementa el riesgo de cáncer, complicaciones reproductivas y eventos tóxicos en trabajadores de la salud expuestos a agentes antineoplásicos?. Revista de enfermería clínica Elsevier. 2010; 20: 208-209.
11. Testa A, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Padua L, Tranfo G et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms. Tox and Appl Pharmacol. 2007; 223:46-55.

---

12. Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M and Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Practice*. 2010; 17:14-19.

13. Turci R, Minola C, Sottani C, Coghi R, Severi P, Castriotta C et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 17:320-332.

14. Chu WC, Hon C-Y, Danyluk Q, Chua PPS and Astrakianakis G. Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbia hospitals pre- and post-cleaning. *J Oncol Pharm Practice*. 2012; 18: 46-51.

15. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kašuba V, Rozgaj R, Ramić S, Pavlica V et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: A multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health*. 2009; 212:414-431.

16. Cavallo D, Ursini CL, Rondinone B and Iavicoli S. Evaluation of a suitable DNA damage biomarker for human biomonitoring of exposed workers. *Environ Mol Mutagen*. 2009; 50:781-790.

17. Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T and Kataoka K. Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 18:201-206.

18. Ndaw S, Denis F, Marsan P, D'Almedia A and Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B*. 2010; 878:2630-2634.

19. Bouraoui S, Brahem A, Tabka F, Mrizek N, Saad A and Elghezal H. Assessment of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling cytotoxic drugs. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011; 31:250-257.

20. Boughattas AB, Bouraoui S, Debbabi F, El Ghazel H, Saad A and Mrizak N. Genotoxic risk assessment of nurses handling antineoplastic drugs. *Ann Biol Clin. Paris*. 2010; 68:545-553.

- 
21. Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*. 2011; 26:359-369.
  22. Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Salé E and Iavicoli S. Micronucleus induction and FISH analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. *Mutat Res*. 2007; 628:11-18.
  23. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J and Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a work week. *Mutagenesis*. 2009; 24:143-148.
  24. Ley 31/1995 de 8 de Noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. (Boletín Oficial del Estado, número 269, 10-11-95).
  25. 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, número 124, 24-05-1997).
  26. Ley Básica de Residuos tóxicos y Peligrosos. Ley 20/1986 de 14 de Mayo.(Boletín Oficial del Estado, número 120, 20-05-1986)
  27. Díaz Molina C, Figueroa Murillo E, López Fernandez F, Carrera Magarino F, Vázquez Rico I et al. Plan de Gestión de Residuos Servicio Andaluz de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria. 2007.
  28. Mrđanović J, Jungić S, Šolajić S, Bogdanović V and Jurišić V. Effects of orally administered antioxidants on micronuclei and sister chromatid exchange frequency in workers professionally exposed to antineoplastic agents. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50:2937-2744.
  29. Fabrizi G, Fioretti M, Rocca LM and Curini R. DESI-MS2: a rapid and innovative method for trace analysis of six cytostatic drugs in health care setting. *Anal Bioanal Chem*. 2012; 403:973-983.
  30. Gulden T, Evke E, Ercan I, Evrensel T, Kurt E and Manavoglu O. Lack of genotoxicity in medical oncology nurses handling antineoplastic drugs: effect of work environment and protective equipment. *Work*. 2011; 39:485-489.

**ANEXO I****Carcinogenicidad de los citostáticos de acuerdo con su mecanismo de acción**

Citostáticos	Evaluación por la IARC
Agentes alquilantes	
Busulfán	1
Carmustina	2 A
Clorambucilo	1
Clormetina	2 A
Clornafazina	1
Clorozoticin	2 A
Cisplatino	2 A
Ciclofosfamida	1
Dacarbacina	2 B
Ifosfamida	3
Lomustina	2 A
Melfalán	1
Semustina	1
Streptozotocin	2 B
Tiotepa	1
Tresulfán	1
Antibióticos	
Azacidina	2 A
Bleomicina	2 B
Daunorrubicina	2 B
Doxorrubicina	2 A
Mitomicina	2 B
Antimetabolitos	
5- Fluorouracilo	3
Mercaptopurina	3
Metotrexato	3
Generadores de radicales libres	
Azatioprina	1
Inhibidores mitóticos	
Vinblastina	3

---

Vincristina	3
Agentes misceláneos	
Procarbacin	2 A

1. Agentes carcinógenos para los seres humanos.
- 2A. Probables carcinógenos para los seres humanos.
- 2B. Posibles carcinógenos para los seres humanos.
3. No clasificados como carcinógenos para los seres humanos

ANEXO II



**Servicio Andaluz de Salud**  
CONSEJERÍA DE SALUD

HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA  
HOSPITAL DE LA MERCED. OSUNA. SEVILLA  
Unidades de Prevención de Riesgos Laborales

## PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES EN LA MANIPULACIÓN DE CITOSTÁTICOS

### PREPARACIÓN CITOSTÁTICOS

CABINA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA + FARMACIA



- Área aislada físicamente.
- Sin recirculación de aire.
- Sin aire acondicionado ambiental.
- Habitación separada con presión negativa.
- Acceso limitado solamente al personal autorizado.
- El suelo del recinto donde se encuentra ubicada la cabina no se barrerá y se limpiará con una fregona de uso exclusivo y lejía.

### CONTROL PERSONAL EXPUESTO



**EXCLUSIÓN PERSONAL SENSIBLE Y EMBARAZADAS**



**FORMACIÓN E INFORMACIÓN DEL PROFESIONAL**

REGISTRO DE PERSONAL

**VIGILANCIA SALUD**

### EQUIPO DERRAMES



### ACTUACIÓN ANTE POSIBLES DERRAMES

**MANUAL PROCEDIMIENTO**

**En zona manipulación medicamentos**

#### TRATAMIENTOS DE DERRAMES DE CITOSTÁTICOS ACTUACIÓN

- Es muy importante evitar la formación de aerosoles.
- Los líquidos deberán recogerse con gasas absorbentes.
- Los sólidos y polvo deberán recogerse con gasas húmedas.
- Si existen fragmentos de vidrio, se deberán recoger con una paleta y nunca con las manos. Los fragmentos se deberán introducir en contenedores rígidos.
- La limpieza debe hacerse de las zonas menos contaminadas a las más contaminadas.
- Las áreas afectadas se deberán lavar 3 veces con una solución detergente seguida de agua limpia.
- TODOS LOS RESIDUOS RECOGIDOS Y EL MATERIAL UTILIZADO SE DEBERÁ TRATAR COMO MATERIAL CONTAMINADO.

NO SE RECOMIENDA LA NEUTRALIZACIÓN QUÍMICA.

GESTOR AUTORIZADO DE RESIDUOS

**CONTAMINACIÓN del personal**

- Sin llegar a contactar con la piel: Reemplazar guantes y prendas contaminadas, lavar manos y sustituir guantes.
- Si contacta con la piel: Lavar zona afectada con agua y jabón, durante 10 minutos. Piel irritada deberá ser examinada por especialista.
- Si salpica los ojos: enjuagar el ojo afectado con agua o solución isotónica durante al menos 15 minutos.



## ANEXO III

SERVICIO ANDALUZ DE SALUD  
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

PO-MA-01  
Fecha: 19/03/2.008  
GESTIÓN DE RESIDUOS

<b>Grupo IIIb</b> <b>Residuos</b> <b>Químicos y</b> <b>Citostáticos</b>	- Residuos Citostáticos	<b>Contenedor</b> (de un solo uso)	<b>ROJO</b>	Identificado con pictograma <b>RESIDUO CITOSTÁTICO</b> . 
	- Residuos Químicos Líquidos (xilol, formol, líquidos radiología, disolventes no halogenados, restos de desinfectantes).	<b>Garrapas (25 l)</b>	<b>BLANCAS</b>	
	- Residuos Químicos Sólidos - Mercurio - Envases que contiene restos de sustancias peligrosas o están contaminadas con ellas (envases vacíos reactivos de laboratorios). - Productos químicos de laboratorio: reactivos puros y caducados	<b>Contenedor</b>	<b>AMARILLO</b>	 Identificado con el nombre de producto químico que contenga.
	- Residuos de Restos Anatómicos Mezclados en Formol (procedentes de Lab. Anatomía Patológica)	<b>Contenedor</b>	<b>AMARILLO</b>	Leyenda <b>RESTOS ANATÓMICOS CONSERVADOS EN FORMOL</b> 

