



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EVALUACIÓN DE LA CONTAMINACIÓN EN
LA PREPARACIÓN HOSPITALARIA DE
CITOTÓXICOS DE PLATINO**

Autor: Laura V. Vega González

Tutor: Jose Luis López Colón

Convocatoria: Junio

ÍNDICE:	Página
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:.....	3
OBJETIVOS.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	10
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN:

Los medicamentos citostáticos son sustancias utilizadas en el tratamiento farmacológico de enfermedades neoplásicas. No obstante, debido a su mecanismo de acción puede provocar efectos perjudiciales en los manipuladores de citostáticos a largo plazo. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre la evaluación de la contaminación en la preparación de citotóxicos de platino en el ambiente hospitalario mediante el estudio de los resultados expuestos en distintos artículos científicos, guías de manejo o protocolos relacionados con este tema. Las técnicas analíticas como el HPLC, aparato de Soxhlet, ICP-MS o métodos voltamétricos han permitido analizar de manera directa muestras de aire, suelo, superficies, así como las distintas medidas de protección para diferenciar las fuentes de exposición y vías de penetración que implican riesgos laborales. En la bibliografía se encuentran evidencias de que hay contaminación en el área de trabajo. Esto pone de manifiesto la necesidad de ampliar las medidas de protección y la posibilidad de que los manipuladores de citostáticos presenten efectos adversos en su salud debido a la exposición crónica. Por ello debe reducirse al mínimo el número de personas que maneja citostáticos y aplicar de manera estricta la normativa y protocolos aprobados.

Palabras claves: citostáticos, HPLC, contaminación y revisión bibliográfica.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Los medicamentos citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan específicamente para causar disfunción celular, inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo y el bloqueo de la división y la reproducción celular, por lo que se utilizan preferentemente en el tratamiento farmacológico de enfermedades neoplásicas. No obstante, debido a su mecanismo de acción a nivel celular, pueden provocar efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos (1) .

Su uso se inició en 1943 tras la observación de aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza durante la segunda guerra Mundial, lo que propició la utilización de mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (2).

El aumento, en todo el mundo occidental, de los casos de cáncer que son tratados en su gran mayoría, con quimioterapia antineoplásica, sumados a la diversificación de usos que han sufrido los agentes citostáticos en estos últimos años como resultado del avance en los conocimientos médicos, implica que estos medicamentos sean cada vez más usados en

terapéutica asistencial. Este hecho conlleva un incremento paralelo del riesgo para la salud de los trabajadores/as que los manipulan, teniendo conocimiento de ello desde los años 70 (3).

La preocupación sobre un posible riesgo ocupacional surge tras la publicación de Falck en 1979 en la que mediante la aplicación del test de Ames, se evidenció la presencia de mutagenicidad en concentrados de orina de enfermeras que manipulaban citostáticos (2).

Los valores de mutagenicidad obtenidos eran mayores que los del personal no expuesto, utilizado como control, y se incrementaban a medida que avanzaba la semana, sugiriendo que la mutagenicidad podía tener su origen en una absorción de los citostáticos como consecuencia de la exposición ocupacional. Dada la dificultad de determinar la presencia de trazas de citostáticos en el organismo de los manipuladores por métodos directos, la absorción de los mismos se estudió a través de métodos indirectos, cuya principal limitación es la falta de sensibilidad y/o especificidad, o bien a través de la investigación de posibles efectos relacionados con la absorción, como la presencia de alteraciones cromosómicas o problemas reproductivos (4).

A principio de los 80, Nguyen y Col demostraron que la mutagenicidad detectada en la orina de un grupo de manipuladores que preparaban citostáticos en cabinas de flujo laminar horizontal, desaparecía cuando la preparación se realizaba en una Cabina Biológica de Seguridad (CBS) (5).

Estos datos fueron confirmados posteriormente por otros grupos y contribuyeron decisivamente a la recomendación de llevar a cabo la preparación de las dosis en CBS (6).

A mediados de los 80 se alcanza un consenso internacional sobre la necesidad de adoptar medidas de protección en los procesos de manipulación. Se considera que, aunque la significación clínica del riesgo ocupacional asociado a la exposición continuada a bajos niveles de medicamentos citostáticos no está firmemente establecida, existen suficientes indicios de que puede verificarse una absorción de los mismo, pudiendo asociarse a efectos mutagénicos, genotóxicos y reproductivos, cuya prevención hacía aconsejable la adopción de medidas de protección, especialmente si se consideraba el largo período de latencia que puede separar la exposición a un carcinógeno y el desarrollo clínico de la enfermedad (7).

Los fármacos citostáticos son conocidos también como “Hazardous drugs” que podría traducirse como “fármacos peligrosos”. Este término lo utilizó por primera vez la Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios (ASHP) y en la actualidad también es utilizado por la Occupational Safety and Health Administration (7).

Los fármacos son clasificados como peligrosos si la exposición a estos fármacos muestran uno o más de los siguientes seis efectos: cancerígenos, toxicidad para la reproducción, teratogénicos, daño a órganos a bajas concentraciones, genotoxicidad y si hay similitud estructural y tóxica de nuevos fármacos respecto a otros ya conocidos. Este concepto mucho más amplio resulta necesario para realizar una correcta gestión de los riesgos laborales derivados de la exposición a productos farmacológicos.

Las áreas de exposición a citostáticos se dan fundamentalmente en servicios de farmacia donde se realiza la preparación, es decir, en las plantas de hospitalización donde se administren (oncología, hematología y otras en menor medida) o en hospitales de día (oncología, reumatología, etc) (8).

Este trabajo va a hacer inciso en el uso de complejos de platino, en concreto el cisplatino, carboplatino u oxaliplatino utilizados en la actualidad como fármacos alquilantes en el tratamiento de cánceres testiculares, ovárico, vesical esofágico, pulmonar de cabeza y cuello, colónico y mamario (1).

Respecto al mecanismo de acción, hay que destacar que el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino penetran en las células por un transportador activo de cobre, el CTR1 y en la maniobra lo degradan rápidamente (9). ATP7A y ATP7B, transportadores cúpricos y la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1) se encargan de expulsar activamente dichos compuestos desde las células; la expresión variable de dichos transportadores puede contribuir a la resistencia clínica (10). En el interior de la célula, los ligandos de cloruro, ciclohexano y oxalato de los tres análogos son desplazados por moléculas de agua y así se genera una molécula con carga positiva y fuertemente reactiva. En la reacción citotóxica primaria la especie hidratada del fármaco reacciona con sitios nucleófilos en DNA y proteínas formando enlaces cruzados entre varios cordones de DNA, es decir, formando aductos DNA-platino que inhiben la replicación y la transcripción lo cual ocasiona roturas en cadenas únicas y dobles y codificación equivocada y si son reconocidos por p53 y otras proteínas de control inducen la apoptosis (1).

El cisplatino se administra únicamente por vía intravenosa. Su dosis usual es de 20 mg/m²/día durante cinco días: 20 a 30 mg semanalmente durante tres a cuatro semanas o 100 mg/m² una sola vez cada cuatro semanas.

Después de administración intravenosa el cisplatino muestra una semivida inicial de eliminación en el plasma de 25 a 50 minutos; Después de ese lapso disminuyen las

concentraciones del fármaco total (unido y libre) con una semivida mayor o igual a 24h. Más del 90% del platino en la sangre está unido por enlaces covalentes a proteínas plasmáticas. La fracción libre o sin unir, compuesta predominantemente por el fármaco original, disminuye en cuestión de minutos. Se identifican grandes concentraciones de cisplatino en los tejidos de riñones, hígado, intestinos y testículos, pero la penetración es mínima en el SNC. Solamente una fracción pequeña del fármaco se excreta por los riñones en las primeras 6h; A las 24 horas la excreción llega a 25% y a los cinco días se recupera en la orina el 43% de la dosis administradas, predominantemente ligada en forma covalente a proteínas y péptidos. Es mínima la excreción del cisplatino por bilis o intestinos (1).

Para evitar efectos tóxicos en riñones es importante promover la diuresis de cloruros por infusión de 1 a 2L de solución salina normal antes del tratamiento. Después de la medida mencionada se diluye la dosis apropiada de cisplatino en una solución que contenga dextrosa, cloruro de sodio y manitol y se administra por vía intravenosa en un plazo de 4 a 6 horas. El aluminio reacciona con el cisplatino y lo inactiva, y por tal razón el fármaco nunca debe estar en contacto con agujas u otros equipos de venoclisis que contengan aluminio, durante su preparación o administración (1).

Como efectos adversos tras su administración, se observa en los pacientes ototoxicidad, que puede ser unilateral o bilateral, tiende a ser más frecuente e intensa con dosis repetidas y es más intensa en niños. En casi todos los enfermos surgen náuseas y vómitos graves que por lo común se controlan con antagonistas de 5-HT₃, antagonistas del receptor NK1 y corticosteroides en dosis altas.

Si se utilizan en dosis más altas o después de múltiples ciclos de tratamiento, el cisplatino origina una neuropatía motora y sensitiva periférica, y progresiva que puede empeorar después de interrumpir el uso del fármaco y ser agravada por tratamientos anteriores o simultáneos con tratamientos con taxano u otros fármacos neurotóxicos (1).

El cisplatino ocasiona mielosupresión leve o moderada, con leucopenia y trombocitopenia transitorias. La anemia puede intensificarse después de múltiples ciclos de tratamiento. Es frecuente que surjan alteraciones en los electrolitos como hipomagnesiemia, hipocalciemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. La hipocalciemia y la hipomagnesiemia, que son consecuencia de daño tubular y pérdidas de electrolitos por riñones, puede producir tetania, de no ser tratadas. Por ello se recomienda medir sistemáticamente las concentraciones de magnesio en el plasma. Otros efectos adversos raros son hiperuricemia, anemia hemolítica y anormalidades cardíacas. A los pocos minutos de la administración pueden surgir reacciones anafilactoides que se

caracterizan por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión y deben ser tratadas por la inyección intravenosa de epinefrina y con corticoides o antihistamínicos. El cisplatino, a semejanza de otros fármacos que forman aductos con DNA, se ha relacionado con la aparición de leucemia mieloide aguda (AML) unos cuatro años o más después del tratamiento (1).

Estas son las reacciones adversas observadas en los pacientes pero este trabajo se va a centrar en las posibles reacciones adversas presentes en los manipuladores de citostáticos, es decir, el personal que realice cualquiera de estas operaciones (3):

- Preparación de una dosis a partir de una presentación comercial
- Administración al paciente de tal dosis
- Recogida/ Eliminación de residuos procedentes de las actuaciones entredichas
- Eliminación de excretas de pacientes en tratamiento con citostáticos o aseo de los pacientes.
- Cualquier actuación que implique un potencial contacto directo con el medicamento (limpieza de derrames, limpieza y mantenimiento de la cabina, etc).
- Encargado de la recepción, transporte y almacenamiento de este tipo de medicamento

Todas estas acciones son fuentes de exposición para el trabajador ya que facilitan la entrada del agente citotóxico por cualquiera de las vías de penetración como son (8):

- Inhalación de los aerosoles y microgotas que se desprenden durante la preparación de las soluciones de citostáticos y durante su administración, o por rotura de ampollas, al purgar un sistema, etc.
- Por contacto directo, por penetración del medicamento a través de la piel o mucosas.
- Vía oral, ingestión de alimentos o bebidas, es la vía menos frecuente.
- Por vía parenteral, por introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos son las cutáneas o mucosas, reacciones de hipersensibilidad inmediata y de anafilaxia sistémica y las debidas a inhalación de aerosoles de tales productos afectando al tracto respiratorio (3).

Debido a las distintas fuentes de exposición y las vías de penetración, se determinó que los posibles riesgos laborales derivados de la manipulación de los agentes citostáticos deber ser evaluados y si no es posible su eliminación, adoptar las medidas necesarias para su minimización.

Los métodos analíticos cuantitativos de control ambiental y control biológico tienen, en este caso, limitaciones, por lo que con independencia de su empleo, la evaluación debería incluir la revisión de los métodos y condiciones de trabajo (11).

El método más utilizado es el HPLC ya que separa y determina analitos (solutos) orgánicos e inorgánicos en muestras prácticamente de cualquier naturaleza, pues su principal ventaja y propiedad inherente es precisamente determinar cualquier compuesto disuelto en cualquier líquido.

El desarrollo de nuevas columnas ha acortado increíblemente los tiempos de análisis, como ha sucedido en las técnicas de UHPLC; el segmento de mayor crecimiento, cuyos primeros beneficiarios son los laboratorios farmacéuticos. También la incorporación de técnicas híbridas, principalmente con espectrometría de masas (LC-MS), ha dotado por fin a las técnicas cromatográficas de la selectividad necesaria. Finalmente, el desarrollo instrumental ha mejorado la sensibilidad, sobrepasando con creces el arquetípico límite de detección de las partes por millón (ppm).



Figura 1: Sistema de HPLC (imagen cortesía de Agilent Technologies y Perkin-Elmer). García, DMBA, & Yusá, MDJ 2016, HPLC instrumental, Editorial de la Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, ESPAÑA. Encyclopedia of Analytical Chemistry, Editorial John Wiley & Sons

El HPLC se compone de, al menos, cinco módulos que son: el sistema de bombeo (una o varias bombas, con o sin formación de gradientes), el inyector de muestras (manual o automático), la columna (con o sin precolumna), el detector (uno o más de uno) y el procesado de datos, que exhibe los cromatogramas con los cálculos oportunos (11).

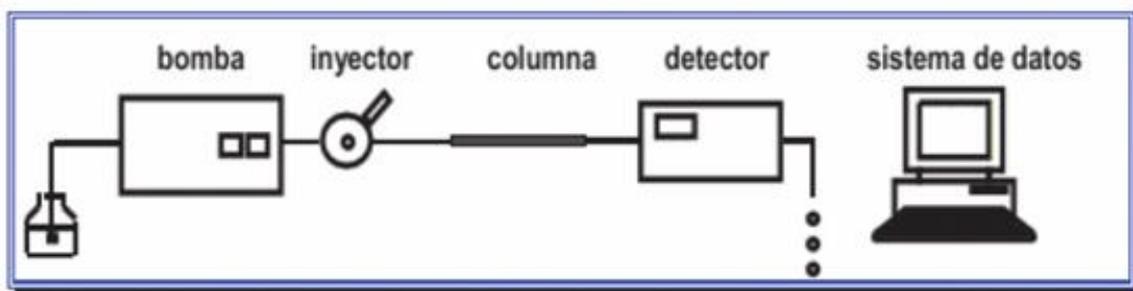


Figura 2: Los cinco módulos ineludibles de cromatógrafo de HPLC: bomba, inyector, columna, detector y sistema de recogida de datos. García, DMBA, & Yusá, MDJ 2016, HPLC instrumental, Editorial de la Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, ESPAÑA

OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica de la contaminación en la preparación hospitalaria de citotóxicos de Platino.
- Evidenciar la necesidad de métodos analíticos directos para verificar la concentración real del contaminante que nos proporcione una visión más cercana a la realidad.
- Comprobar si las medidas implantadas, los protocolos y guías son suficientes para garantizar la seguridad del manipulador de citostáticos.
- Determinar si hay relación entre el manejo de citostáticos y la aparición de reacciones adversas a posteriori mediante el uso de técnicas analíticas.
- Conocer la concentración de citostáticos presentes en muestras de aire, superficies, CBS, material de seguridad del personal y en los materiales de acondicionamiento.
- Establecer las normas de utilización seguras al aplicar estos citostáticos y comprobar que se lleve a cabo la vigilancia necesaria para garantizar la salud de los trabajadores.

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica se utilizaron bases de datos como PubMed, Bucea, Cisne y las distintas herramientas de Google académico. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda de información fueron: *platino, citotóxico, HPLC, fármacos peligrosos, exposición laboral, manejo de citostáticos, protocolo e ICP-MS*.

De todos los artículos encontrados, hay que destacar seis basados en la exposición a fármacos citotóxicos del personal sanitario. Además también se utilizó el protocolo de vigilancia sanitaria específica elaborado por la comisión de Salud Pública del consejo interterritorial del Sistema

Nacional de Salud, la guía de manejo de medicamentos citostáticos de San Sebastian, varios libros de farmacología general, notas técnicas y guías sobre agentes químicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

En referencia a los resultados médicos obtenidos de los análisis realizados a los manipuladores de citostáticos, se deben destacar los estudios que se centran en comprobar la posible exposición a agentes biológicos por parte del personal encargado de su administración mediante la determinación de mutagenicidad urinaria (NTP-163) (12). Debido a los resultados determinantes, se siguió esta misma línea para determinar la presencia de citostáticos o sus metabolitos en orina de trabajadores expuestos a antineoplásicos.

Esta premisa nos lleva a no obviar lo expuesto en el Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica, donde se hace hincapié en los estudios relativamente recientes que indican la posibilidad de riesgo por exposición crónica a estos agentes en pequeñas cantidades.

Para demostrarlo llevaron a cabo una recogida de datos a través de unos cuestionarios donde se preguntaba por (3):

- Los datos del reconocimiento como son el tipo de examen, fecha, facultativo del servicio de prevención y nº de colegiado.
- Datos personales: apellidos, nombre, sexo, fecha de nacimiento, domicilio, localidad, provincia.
- Datos de la empresa: nombre de la empresa, CNAE, teléfono, localidad, centro de trabajo, provincia.
- Datos del trabajador: puesto de trabajo y antigüedad en años
- Datos del puesto de trabajo actual: CNO, que producto usa, horas de exposición al día, medidas de prevención que usa como guantes, batas, cabinas y otras
- Datos de puestos anteriores con empleo de citostáticos u otros genotóxicos o cancerígenos: tipo, años de exposición, hora de exposición/semana, nº de semanas de exposición y medidas de seguridad.
- Antecedentes de interés: personales como tratamientos previos de quimioterapia y radioterapia, antecedentes familiares, etc.

Las diferentes acciones tóxicas de estos medicamentos se reflejan en la tabla 1:

	Cisplatino	Carboplatino
Hipersensibilidad inmediata	Riesgo bajo o moderado	Riesgo bajo o moderado
Potencial emético de quimioterápicos administrados en solitario	Muy alto	Alto, entre el 60-90%
Efecto neurotóxico: confusión, pérdida de memoria, cambios en el nivel de conciencia, delirium, disfunción cognitiva.	Neuropatía autonómica, encefalopatía (cerebral), neuropatía periférica	

Tabla 1: Acciones tóxicas de los agentes citostáticos complejos de Platino obtenidas a partir de los datos recogidos con las encuestas citadas previamente. González García, M.I. Protocolo de vigilancia Sanitaria específica para los trabajadores expuestos a Agentes citostáticos. Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General técnica.

Hay que tener en cuenta que los resultados son difíciles de valorar, puesto que dependen en gran medida del tipo de medicamento, del nivel de exposición, de la susceptibilidad individual y del uso correcto o no de las medidas de protección.

La carcinogenicidad en trabajadores no ha sido bien establecida, si bien se relaciona con cáncer de vejiga, carcinoma nasofaríngeo y leucemia. En cuanto a efectos reproductivos, se han documentado casos de abortos espontáneos y malformaciones, alteraciones en la menstruación e infertilidad (3).

Todos estos efectos debidos a la exposición crónica del personal sanitario, ponen de manifiesto el grado de exposición debido al ambiente en las zonas donde se llevan a cabo las distintas actividades relacionadas con los citostáticos.

Destacar también el estudio piloto realizado en 4 hospitales donde se analizaron treinta y tres muestras de orina y fluidos de pacientes tratados con citotóxicos de platino. En la orina, las mayores concentraciones de platino se midieron el primer día después de la perfusión. Las concentraciones medias de platino fueron 1260 ng/ml para los pacientes después de la perfusión de cisplatino y 11.000 ng/ml para el tratamiento con oxaliplatino. Las concentraciones disminuyeron progresivamente. El tercer día después de la perfusión se obtuvieron concentraciones de 413 ng/ml de cisplatino y 529 ng/ml de oxiplatino, respectivamente. En los líquidos de drenaje, las concentraciones de platino fueron generalmente más bajas. (13).

Estos datos evidencian el hecho de que las muestras de orina y los líquidos de drenaje de estos pacientes son una de las principales fuentes de contaminación para los manipuladores de citostáticos, lo que implica que deben manejarlo con la mayor precaución posible.

La contaminación en el lugar de trabajo es casi imposible de eliminar por completo, pero sí se deben reducir los niveles de exposición al mínimo para proporcionar la mayor seguridad posible

para los manipuladores. Para ello no vale únicamente con educar y entrenar al personal, también es necesario las técnicas analíticas específicas para conocer con la mayor precisión posible el ambiente de trabajo.

Este principio es en el que se basa el artículo publicado por miembros de un laboratorio de “Environmental Hygiene and Industrial Toxicology” que utilizaron distintos métodos analíticos para analizar el aire de las salas donde trabaja el personal con estos fármacos (14).

El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones de los citotóxicos en el aire, para ello utilizaron muestras de aire recogidas por filtros adecuados que aspirasen el aire del área de trabajo. Con estos filtros llevaron a cabo distintos experimentos de flujo de aire para comprobar si son sensibles a la hidrólisis, oxidación, luz y distintas temperaturas. De manera específica, para determinar la concentración de citotóxicos de platino presentes en el aire, se utilizaron filtros de ésteres de celulosa.

Se observó que la cantidad de fármaco eliminado por los filtros estaba directamente relacionado con el volumen de aire acumulado en esa área, por lo que se determinó que una manera de reducir el riesgo a la exposición era cambiar los filtros cada 8 horas.

También se analizaron las distintas soluciones utilizadas para limpiar el material que contenga estos citotóxicos.

En el estudio de la contaminación del aire de la zona de trabajo, hay que destacar la encuesta llevada a cabo en 14 hospitales de Alemania donde se buscaba determinar la contaminación de cisplatino y carboplatino utilizando filtros de 90 mm de diámetro como método de limpieza. Estos filtros se introdujeron en un aparato Soxhlet con acetato de etilo para purificarlos durante 24 horas y luego se secaron a temperatura ambiente. La contaminación de estos filtros sometidos a este proceso, permaneció estable durante 6 días almacenados a temperatura ambiente o a 4°C (15).

Las técnicas instrumentales utilizadas para determinar la presencia o concentración de citostáticos varían en función de las matrices usadas y de los analitos. Es cierto que para determinar la contaminación con fármacos que contienen platino es muy frecuente utilizar métodos voltamétricos cuyo límite de detección es 40 pg/filtro o equipos de plasma de acoplamiento inductivo (ICP) que utilizan un espectrómetro de masas como detector (MS). También se está utilizando la cromatografía líquida (HPLC-UV) que es el método con mayor especificidad. La técnica que combina especificidad y sensibilidad es la cromatografía líquida acoplada a un equipo ICP-MS.

En la bibliografía se encuentran evidencias de que hay contaminación en el aire del área de trabajo y demuestran la necesidad de utilizar filtros adecuados y de aumentar las medidas de seguridad cambiando estos filtros cada 8 horas para disminuir la contaminación, nos hemos centrado en la superficie de trabajo de las distintas salas donde se lleva a cabo el manejo de estos fármacos.

Los resultados del artículo científico publicado por el departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, a partir de un estudio observacional de 8 semanas de duración, en un hospital terciario que atiende a 32 pacientes oncológicos/día, y donde la preparación de esquemas antineoplásicos está centralizada en el servicio de Farmacia que realiza una media de 153 preparaciones al día (16).

Este equipo se centró en determinar los niveles de contaminación de 3 citotóxicos en la superficie de trabajo a las que esta expuesto el personal sanitario durante los procesos de preparación, acondicionamiento y administración de los esquemas antineoplásicos.

Las superficies muestreadas estaban constituidas por $S_1=0,3\text{ m}^2$ CSB donde se realiza todo el procesado de preparación de antineoplásicos, $S_2=1,0\text{ m}^2$ o antecámara donde se acondicionan y validan las mezclas preparadas para su posterior dispensación, ambas superficies localizadas en el servicio de farmacia del hospital y finalmente un tercera superficie $S_3=2,7\text{ m}^2$, correspondiente a la sala de administración localizada en el hospital de día.

Se tomaron muestras a tiempo t_0 , previo inicio de la sesión de trabajo para preparación de esquemas antineoplásicos y a tiempo t_1 , tras 3h de trabajo desde el inicio de la sesión de preparación y después de que la superficie examinada se hubiera limpiado con alcohol de 70°.

El método de muestreo utilizado para cuantificar la masa por metro cuadrado de los antineoplásicos consistió en el arrastre con un paño absorbente ($4 \times 4\text{cm}^2$) que no liberara partículas ni fibras con la ayuda de unas tijeras, ambos esterilizados.

El arrastre se realizó siguiendo el sentido del flujo del aire y desde las áreas de menor a mayor contaminación mediante movimiento continuo. Al llegar a una esquina se regresó en forma de «S» hacia el lado opuesto solapando con la pasada anterior.

Cada muestra se guardó en recipientes estériles de 250 mL de polipropileno, se etiquetó con la fecha, hora, superficie y tipo de medida (t_0 o t_1) conservándose a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Para el análisis químico se añadieron 5 ml de cloruro sódico al 0,9% a las muestras y con la ayuda de una pipeta Pasteur tomaron una alícuota de cada muestra para después verterlo sobre un filtro de nailon de 0,2µm de diámetro para evitar fibras que interfirieran en el resultado.

Los instrumentos utilizados fueron un cromatógrafo Hewlett-Packard HP 1100 con bomba isocrática, muestreador automático, detector de ultravioleta-visible (UV-Vis) y compartimento de columna termostatzado y un ordenador HP L1706.

Para la medida de pH se utilizó un pH-metro microprocesador HI 9017 de Hanna Instruments (Lisboa, Portugal).

Gracias a este proceso obtuvieron los resultados reflejados en la Tabla 2 y en porcentajes de contaminación en la figura 3:

Fármaco	N.º total de preparaciones por citotóxico	N.º medio de preparaciones por día	Tiempo de exposición (min)	Masa media (mg)	N.º de días de muestreo
5-Fluorouracilo	85	6,5	213	6.513,7	13
Gemcitabina	14	1,75	22,4	11.007,1	8
Ciclofosfamida	7	1,4	17	1.234	5

Tabla 2.-Número de preparaciones, tiempo de exposición, masa media y días de muestreo para cada fármaco citotóxico. González Álvarez, A., López-montenegro Soria, M.A., Albert Marí, A., Martínez Gómez, M.A., Porta Oltra, B. and Jiménez Torres, N.V. *Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario.* Elsevier España, S.L

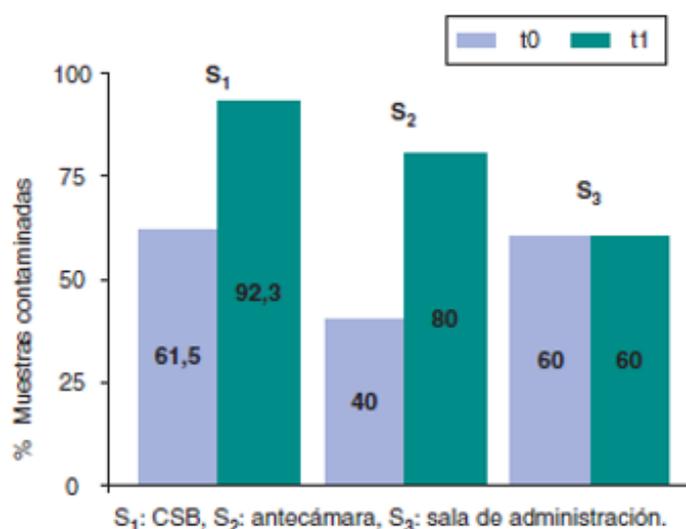


Figura 3: Contaminación por 5-fluorouracilo; porcentaje de controles positivos por superficie. S₁: CSB; S₂: antecámara; S₃: sala de administración. En esta gráfica se pone de manifiesto que hay contaminación en la superficie de trabajo a t₀ y a t₁ y compara los resultados de las distintas áreas. González Álvarez, A., López-montenegro Soria, M.A., Albert Marí, A., Martínez Gómez, M.A., Porta Oltra, B. and Jiménez Torres, N.V. *Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario.* Elsevier España, S.L

Este estudio, tras realizar diversos análisis estadísticos, confirma la existencia de contaminación en superficies de trabajo durante el manejo de preparados citotóxicos en el servicio de farmacia y hospital de día de un hospital universitario y coincide con los datos publicados hasta la fecha.

Estos resultados son orientativos ya que en este estudio se profundiza en tres contaminantes: 5-fluorouracilo, gemcitabina y ciclofosfamida. Aun así nos aporta información valiosa y válida respecto a los resultados ya que dichos contaminantes son agentes citotóxicos como el cisplatino por lo que están muy relacionados.

Es importante analizar los resultados expuestos en la Nota Técnica de Prevención Actualizada que amplía la anterior Nota Técnica sobre Exposición laboral a compuestos citostáticos (NTP 163), en la que se recogía la información en aquel momento sobre este tipo de productos (12).

Se detectaron concentraciones de citotóxicos en aire que oscilaban entre menos de 1 y 195 ng/m³ (17) y más de 30 y 10⁴ ng/m³ (18). A pesar de este dato, hay que recalcar que es evidente que si se llevan a cabo unas correctas prácticas de trabajo no se encontrarían concentraciones en aire por encima del límite de detección.

Los estudios sobre la presencia de residuos de estos productos en suelos y superficies de trabajo son más numerosos y los márgenes de concentraciones obtenidos muy amplios. En concreto destacamos el dato obtenido de Cisplatino, del cual se encontraron concentraciones de cisplatino entre 10 y 40,1 ng/cm² (19).

También se analizaron los guantes dado que se asume que el manipulador al manejar los citostáticos va a utilizar guantes, ya que nunca debe haber contacto directo, excepto accidentes y no debería haber contaminación gracias a la barrera física que le separa de los citostáticos, la cual en este caso son los guantes. Los resultados fueron muy variables en función del agente citostático usado. Destacar que la concentración de platino encontrada varía entre menos de 1 ng y 36 µg (19).

La presencia de citostáticos en aire, superficie y guantes podría quedar justificada por salpicaduras, vertidos o, en pocos casos, evaporación del citostático. Sin embargo, se trata de situaciones no habituales y, en la mayoría de casos estudiados, a pesar de haberse determinado su presencia de manera claramente cuantificable, no se había producido ningún hecho de estas características, lo que lleva a pensar que el trabajador está expuesto a una contaminación ambiental mayor de la que se pensaba.

Son, por ello, de especial relevancia los estudios llevados a cabo para determinar la presencia del citostático en la parte exterior del envase. Destacamos los datos obtenidos de los citostáticos de platino que se reflejan en la figura 4:

Referencia	Citostático	ng/cm ²
Viales	Cisplatino	0,2-99 (en total)
Tapones	Cisplatino	0,6-21 (en total)
Viales	Carboplatino	7-251 (en total)
	Cisplatino	ND-9 (en total)

Figura 4: Controles positivos, donde se observan las concentraciones de Cisplatino y Carboplatino presente en viales y tapones cerrados analizados. Imagen presente en la NTP 164. Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Friberg A. *Cisplatin contamination observed on the Outside of drug vials.* 2002. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. *Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy, Ann. Occup. Hyg.* 47(8): 681-685. 2003.

Es verdad que en muchos casos las cantidades determinadas son pequeñas, pero la constatación de su presencia, es decir, la confirmación de que los materiales de acondicionamiento también son una fuente de exposición para el trabajador justifica la necesidad de tomar aún más medidas de protección.

Hay que destacar también los resultados obtenidos en las Farmacias Hospitalarias de dos hospitales de UK por la exposición a antineoplásicos (20).

En estos hospitales se utilizaban dos salas aisladas para preparar estos fármacos, una estaba a sobrepresión y otra a presión negativa. Los citostáticos utilizados son el Cisplatino y el Carboplatino. Para comprobar si el personal estaba expuesto a partículas de estos compuestos, se realizó un estudio longitudinal donde se tomaron muestras de orina durante 4 días tras haber manejado o preparado el citostático al personal de ambas salas. También se utilizaron técnicas analíticas para examinar los filtros de las salas, el suelo y guantes para valorar la contaminación ambiental.

Cabe destacar que las técnicas de limpieza, la vigilancia y medidas de protección de ambas salas son distintas, en función de si eran salas a sobrepresión o a presión negativa. Se observó que las salas a sobrepresión son menos frecuentes que las salas a presión negativa, teniendo en cuenta lo visto en diversos hospitales de UK en el año 2005.

En las salas a sobrepresión se solían comprobar cada dos semanas los niveles de presión para asegurar que permanecen a +40 Pa. Si había algún tipo de fuga se podía percibir gracias al

detector de gas y se limpiaba la sala con detergentes y ácido peracético. Además se solía comprobar el estado de los filtros HEPA cada cierto tiempo.

En cambio, las salas a presión negativa se encontraba a -215 Pa y eran de un tamaño de unos 40m² aproximadamente, se solía utilizar puertas dobles y daban mucha importancia al vestuario y las distintas medidas de protección individual. Para limpiar la sala se usaban distintos componentes, entre ellos surfactantes atmosféricos y compuestos de amonio.

El personal de ambas unidades presentaba niveles muy bajos de citostáticos en orina. Se detectaron 8,2 nmolmol⁻¹ en los trabajadores de las salas a presión positiva y 23,2 nmolmol⁻¹ en los trabajadores de las salas de presión negativa. A pesar de ser valores bajos, eran pruebas de orina positivas. Estas concentraciones solo pudieron ser detectadas con técnicas analíticas de elevada sensibilidad.

La absorción de platino en las unidades con presión negativa fue más alta que en las salas a sobrepresión a pesar de que se preparaban menos fármacos al día. Es decir, al comparar la contaminación de los suelos y paredes de ambas salas, no se encuentran datos significativos que permitan considerar más peligrosa una que otra.

Respecto a la excreción de citostáticos en la orina, no hay diferencias significativas en los resultados de ambas salas. Hay pequeñas diferencias en los datos obtenidos a partir de los filtros del aire y paredes. En cambio en los resultados de contaminación en el suelo, se pueden observar diferencias más relevantes, siendo superior la cantidad encontrada en las salas de presión negativa que incrementa el riesgo de absorción a través de la piel.

A pesar de solo haber participado dos hospitales en el estudio, se demuestra que los trabajadores con ambas salas siguen expuestos a citostáticos. Las conclusiones del estudio contribuyeron a tomar la decisión de habilitar cabinas especiales para la preparación y administración de estos citostáticos a sobrepresión preferentemente.

En base a los distintos artículos científicos mencionados en este trabajo, nos queda claro que las medidas de protección actuales para los manipuladores de citostáticos no son suficientes para garantizar por completo la salud del trabajador. Está claro que la eliminación al completo es prácticamente imposible pero también es evidente que hay que añadir formación, sacar a la luz las distintas evidencias y reforzar las medidas para poner disminuir el riesgo y exposición de los trabajadores.

Se debe resaltar que las técnicas analíticas que cada vez tienen más sensibilidad y que sin ellas no se podría haber detectado la presencia de fármacos citostáticos en la orina de los trabajadores

o en los guantes, viajes y el diferente material con el que trabajan. Estos métodos nos permiten tener una visión más clara de los riesgos y del ambiente de trabajo real de los trabajadores.

También son relevantes las diferencias observadas en las salas a sobrepresión frente a los resultados de las salas a presión negativa. Es necesaria la realización de más estudios porque los resultados obtenidos no se pueden extrapolar, necesitan un respaldo empírico para estar seguro que las salas a presión negativa aportan menor protección que las salas a sobrepresión.

Es verdad que en ocasiones los protocolos se implantan de forma aislada, necesitando una formación más amplia para que los trabajadores puedan cumplir con todas las medidas de seguridad propuestas. Además de la escasez de auditorías que comprueben el grado de cumplimiento.

Por último, destacar los estudios de sistemas cerrados, donde se busca limitar la contaminación durante la preparación y administración de estos fármacos, evitando la liberación tanto de aerosoles como de vapores. A nivel internacional el más extendido hoy en día es el sistema PhaSeal[®], el cual incorpora un sistema de dobles membranas que evitan la fuga de medicamento al exterior y una cámara de expansión para neutralizar las diferencias de presión dentro del vial. Las experiencias de uso parecen bastante satisfactorias llegándose a eliminar prácticamente la contaminación. Este sistema no está todavía comercializado en España pero es interesante para aumentar la calidad y seguridad en el ambiente hospitalario (21-22).

CONCLUSIONES:

- Existe contaminación ambiental en las zonas de manejo de preparados citotóxicos en el ámbito hospitalario por lo que es de vital importancia disminuir la generación de contaminación. Las principales fuentes de contaminación son la formación de aerosoles y los derrames.
- A pesar de las medidas existentes en la actualidad, existe incorporación de los citostáticos al organismo dado que se encuentran éstos en líquidos biológicos.
- Las técnicas analíticas de elevada especificidad son las que permiten detectar las cantidades de citostáticos en pruebas de orina de los manipuladores de citostáticos, ya que son concentraciones bajas pero la constatación de su presencia explica la decisión de tomar aún más medidas de protección.
- Es casi imposible eliminar toda la contaminación en el ambiente de trabajo por lo que es imprescindible llevar a cabo medidas de protección, como el lavado previo a la

manipulación del envase, pero también las medidas necesarias de protección a lo largo de toda la cadena de envasado, transporte y almacenamiento.

- Es fundamental la aplicación estricta de la normativa aprobada.
- Debe reducirse al máximo el número de personas que manejan citostáticos, mediante medidas organizativas y el abastecimiento con soluciones ya listas para su administración que requieran la menor manipulación posible.
- La presión negativa o sobrepresión no es una medida que garantice la seguridad del personal. Es necesario facilitar cabinas con mayor aislamiento para su preparación y administración.
- Aunque la mayoría de hospitales donde manipulan citostáticos disponen de guías y protocolos, no siempre se consiguen los resultados esperados debido a que se ha concedido una relevancia excesiva a la seguridad aportada por las CBS y no se ha prestado atención a la infraestructura general del área de preparación que requiere gradientes de presión, tratamiento de aire, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton L, Laurence A, Chabner, Bruce C, Knollmann Björn. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman y Gilman 12 Edición. [ebook] Madrid, España: McGraw-Hill, **2014**. ISBN: 978-1-4562-2522-3
2. Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctation test to detect mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res* **1981**; 85:236-7.
3. González García, M.I. Protocolo de vigilancia Sanitaria específica para los trabajadores expuestos a Agentes citostáticos. Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General técnica, pp. 1-89. **2003**. ISBN: 84-7670-660-X
4. Cajaraville, G. and Tamés, M.J., Guía de manejo de medicamentos citostáticos. San Sebastián: Pfizer Oncología. **2004**
5. Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res* **1982**;42(11):4792-6.
6. Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Puckett WH, Matney TS. Re-evaluation of urine mutagenicity of pharmacy personnel exposed to antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(5):1236-9.
7. Manejo de medicamentos citostáticos. SEFH (**1986,1987**).

8. Arana Bellosa D, Blanco Guerra C, Caldés Casas A, Gallego Piñol E, Gómez Pérez FJ, Martín Lancharro P, Méndez Liz M.J, Mendoza Rodríguez A, Orriols Ramos R.M, Pascual Del Río J, Quirce Gancedo S, Rosell Farrás M G, Sada Muruzábal A, Torrado Rey S. "Agentes químicos en el ámbito sanitario". Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. **2010**. 978-84-95463-56-2
9. Kruh GD. Lustrous insights into cisplatin accumulation: Copper transporters. *Clin Cancer Res*, **2003**. 9:5807-5809
10. Dolan S, Fitch M. The management of venous thromboembolism in cancer patients. *Br J Nurs*, **2007**. 16:1308-1312.
11. García DMBA, & Yusá, MDJ, HPLC instrumental, Editorial de la Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España. Available from: ProQuest ebrary. **2016** [2 February 2017].
12. Guardino Solà X, Rosell Farrás MG and Galisteo Manzanares M, NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Instituto Nacional de Seguridad e higiene en el trabajo, **2006**.
13. Schenk KE, Schierl R, Angele M, Burkhart-Reichl A, Glockzin G, Novotny A. & Nowak D. "Cisplatin and oxaliplatin surface contamination in intensive care units (ICUs) and hospital wards during attendance of HIPEC patients". *Pubmed* **2016**. S00420-016-1137-3.
14. Turci R, Sottani C, Spagnoli G and Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. Elsevier Science B.V, *Journal of chromatography B(789)*, pp. 169-209. **2003**.
15. Brouwers EEM, Huitema ADR, Bakker E.N, Douma JW., Schimmel KJM, Van Weingh G, DE Wolf, PJ, Schellens, JHM. and Beijnen, JH. "Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry". Vol 80, pp. 689-699. **2007**.
16. González Álvarez A, López-montenegro Soria, MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B. and Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. Elsevier España, S.L., , pp. 368-373. **2012**
17. Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C.H. y Boos K.S. "Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations". *Int. Arch. of Occup. Environ. Health*. **2003**. 76: 5-10.
18. Sessink P.J.M, Boer K.A, Sceefhals A.P.H., Anzion R.B.M y Bos R.P. "Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. *Environmental*

contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers”. Int. Arch. Occup. Environ. Health. **1992**. 64:105-112.

19. Ziegler E, Mason H.J. y Baxter P.J. “Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards”. Occup. Environ. Med. **2002**. 59: 608-612.
20. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ and Baxter PJ. Exposure to Antineoplastic Drugs in Two UK Hospital Pharmacy Units. Oxford University Press, 49(7), pp. 603-610. **2005**.
21. Connor TH, Anderson RW. Comunicación presentada en el Midyear Clinical Meeting **2000**, Las Vegas. Información proporcionada por Carmel Pharma.
22. Plumridge R, Sewell G. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. Am J Health-Sys Pharm. **2001**; 58:1760-4.