



Documentación

NTP 163: Exposición laboral a compuestos citostáticos

Exposition professionnelle aux composés cytostatiques
Occupational exposure to cytostatic drugs

Redactores:

Xavier Guardino Solá
Dr. en Ciencias Químicas

M^a Gracia Rosell Farrás
Ingeniero Técnico Químico

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO - BARCELONA

El desarrollo experimentado tanto en el diseño como en la aplicación de compuestos citostáticos ha motivado una preocupación creciente en las personas encargadas de su preparación, aplicación y eliminación, puesto que el potencial mutagénico y carcinagénico de la mayoría de agentes antineoplásicos está perfectamente establecido y algunos autores han alertado sobre los posibles riesgos de exposición profesional a los mismos. En la presente Nota Técnica se comentan estos aspectos y se incluyen las recomendaciones de la Comisión Nacional para el Estudio de la Exposición a Citotóxicos (USA).

Introducción

La actividad mutagénica de una parte importante de los compuestos utilizados como citostáticos (antineoplásicos, quimioterápicos) ha sido establecida por el IARC (1), corroborando diversos estudios realizados con pacientes sometidos a tratamiento (2-4). Estos estudios hicieron que algunos autores empezaran a interesarse por la posible exposición de las personas que administraban estos compuestos a pacientes neoplásicos. El primer trabajo sobre este tema fue publicado en 1979 por Falck (5) y siguieron otros (6, 7). El trabajo de Falck fue rápidamente puesto en cuestión por Lassila (8) y posteriormente otros autores (9, 10) tampoco pudieron corroborarlo. Una revisión de la bibliografía publicada en este terreno sugiere la idea de que el tema no ha sido suficientemente comprobado y que la actuación preventiva, siguiendo criterios higiénicos en la manipulación y aplicación de citostáticos, es la recomendación a efectuar en este sentido, avalada, por otro lado, por las precauciones con que se manipulan los compuestos considerados como cancerígenos industriales. La extensión y aplicación de las prácticas correctas de laboratorio (GLP) a los que manipulan estas sustancias puede representar una mejora preventiva importante.

Efectos de los compuestos citostáticos

Efectos sobre el organismo

Los compuestos citostáticos son, como su nombre indica, sustancias citotóxicas que se han diseñado u obtenido y se utilizan específicamente para causar disfunción celular. El mecanismo general de acción implica la interacción con el ADN, el ARN o la síntesis de proteínas en células vivas, tanto normales como cancerosas. A través de esta actividad es cuando pueden provocar efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos.

Las dosis terapéuticas de compuestos citostáticos aplicados a pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico se ha demostrado que pueden producir efectos claramente nocivos en la salud de los mismos: el uso prolongado de agentes alquilantes se ha asociado a la leucemia aguda (11, 12), se ha observado un aumento en la incidencia de tumores secundarios (2, 13, 14) y, en general, se detectan un mayor número de anomalías cromosómicas en linfocitos después de un tratamiento quimioterápico, que antes del mismo.

Estudios con animales y test de Ames

Estudios llevados a cabo con animales han demostrado el potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de muchos de los compuestos citostáticos más comunes.

En el cuadro 1 se indican los resultados obtenidos en estudios realizados con un amplio número de especies animales así como el resultado de la aplicación del test de Ames, que han sido recopilados por Vaughn y Christensen (15).

Resultado de los tests aplicados a un grupo de compuestos de uso corriente en quimioterapia

Tipo de compuesto	Carci-nogenicidad	Mutage-nicidad	Teratoge-nicidad	Test de Ames de mutagenicidad
Agentes alquilantes				
BCNU	+	+	+	
Busulfan	+	+	+	
Clorambucil	+		+	
Ciclofosfamida	+	+	+	+
Dibromomanitol	+			
Mostaza nitrogenada	+	+	+	+
Mostaza fenilalanina	+			+
Thiotepa	+	+	+	+
Trietilenmelamina	+	+	+	+
Cis-diaminodichloroplatino (II)				+
Antibióticos				
Actinomicina D	+	+	+	-
Adriamicina	+		+	+
Bleomicina			+	-
Daunomicina	+		+	+
Mitramicina	+			
Mitomicina C	+	+		
Estreptozotocina			+	
Antimetabolitos				
Citosina arabinosido			+	
5-Fluorouracilo			+	
6-Mercaptopurina	+	+	+	+
Metotrexato	+		+	-
Inhibidores mitoticos				
Vincristina			+	
Vinblastina		+	+	
Otros				
Hidroxiurea	+		+	
DTIC	+	+	+	
Procarbacia	+		+	

Efectos de la exposición profesional

A partir de las informaciones obtenidas de la aplicación de dosis terapéuticas o de estudios basados en animales, es difícil establecer los posibles efectos adversos para la salud que pueda causar la exposición profesional a bajos niveles de concentración de compuestos citostáticos. Por otro lado, y a partir de la información disponible hasta el momento, no pueden predecirse con exactitud los posibles efectos de exposiciones crónicas a concentraciones pequeñas de estos compuestos. Algunos autores han demostrado actividad mutagénica en orina de personas encargadas de la manipulación de preparados (16-18), aumento significativo en el intercambio de material entre cromátidas de linfocitos de enfermeras que manejan citostáticos (17, 19) y más anomalías cromosómicas en grupos de expuestos frente a controles no expuestos. Sin embargo, existen opiniones discrepantes al respecto y algunos de estos estudios no han podido ser corroborados por otros autores (20, 21).

Desde el punto de vista estrictamente científico debe reconocerse que la relevancia de la

exposición a bajos niveles es desconocida; los efectos pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años (o generaciones) de exposición continuada. Sin embargo, incluso en ausencia de datos epidemiológicos, la toxicidad de los agentes citostáticos hace que deban ser tomadas precauciones para minimizar la exposición a los mismos.

Vías de entrada y contacto

Las rutas habituales de exposición son la inhalación de aerosoles y la absorción cutánea. Los aerosoles se pueden generar durante la preparación, al retirar la aguja de un vial, en la apertura de una ampolla, al llevar a cabo la expulsión de aire de una jeringa o al inutilizar agujas usadas. La absorción cutánea puede ocurrir durante la preparación y administración del medicamento, manipulación de residuos o contacto con excrementos de pacientes sometidos a quimioterapia y también en caso de accidentes: punciones, salpicaduras, vertidos, etc.

Medidas de protección

En la bibliografía existe un amplio número de trabajos en los que se dan instrucciones para el manejo y eliminación de compuestos citostáticos (15, 22) y organismos oficiales en diferentes países han publicado recomendaciones al respecto (23, 26). Parece claramente demostrado que el riesgo potencial para la salud del personal sanitario que está en contacto con compuestos citostáticos puede ser controlado eficazmente mediante una combinación de acciones y controles característicos de higiene industrial, técnicas y prendas de protección personal y prácticas de trabajo apropiadas.

Se recomienda trabajar en vitrinas de seguridad biológica de la clase II con flujo de aire laminar, utilizando guantes y ropa de protección adecuados al compuesto manejado (27-28). La utilización de vitrinas de este tipo presenta la ventaja de que, aparte de garantizar la protección a la exposición por parte del trabajador, permiten asimismo el mantenimiento de la esterilidad del producto, lo cual era, hasta hace poco tiempo, la única precaución en cuanto a su manipulación. La baja carga del trabajo quimioterápico también suele permitir la utilización de mascarillas y procedimientos de trabajo que garantizan la asepsia, por lo que en ciertos casos se puede prescindir de las vitrinas de clase II. Si se emplean vitrinas convencionales de flujo laminar horizontal para preparación de sustancias citostáticas, debe asegurarse que el método de trabajo empleado y el adecuado funcionamiento de la vitrina reduzcan al mínimo posible la exposición.

En todos los casos debe procederse a una adecuada formación de los trabajadores para que, aparte de conocer el riesgo, estén totalmente motivados para minimizarlo con métodos de trabajo adecuados. La carga de trabajo no es, muchas veces, un buen indicador de la exposición, ya que ésta suele tener más que ver con la técnica personal de trabajo que con el número de preparaciones por día que se realicen.

Procedimientos de actuación

Aunque hasta el momento los resultados obtenidos en la evaluación de los efectos de la exposición profesional a compuestos citostáticos no son significativos, es razonable adoptar medidas para reducir la exposición donde quiera que ello sea posible. Esta práctica, habitual en higiene industrial, debe considerarse absolutamente necesaria en el campo de la exposición a sustancias citotóxicas. En este sentido, y a modo de resumen de las recomendaciones publicadas en cuanto a la preparación, aplicación y eliminación de sustancias citostáticas, se incluyen las de la Comisión Nacional para el Estudio de la

Exposición a Citotóxicos (USA) (30).

Recomendaciones para la manipulación de agentes citotóxicos de la Comisión Nacional para el estudio de la exposición a citotóxicos (USA)

Protección ambiental

1. Todas las mezclas de agentes citotóxicos deben realizarse en una cabina de seguridad biológica clase II. Las del tipo A son el mínimo requerido, prefiriéndose las que disponen de extracción.
2. Deben utilizarse precauciones especiales y técnicas específicas si se emplean cabinas de flujo laminar vertical (descendente).
3. Las cabinas de seguridad biológica deben certificarse anualmente por personal cualificado o cada vez que la cabina es desplazada físicamente.
4. La cabina de seguridad biológica debe trabajar con el ventilador en marcha las veinticuatro horas del día, los siete días de la semana.
5. Las preparaciones de medicamentos deben realizarse con la ventana de la cabina a la abertura de acceso recomendada. Deben seguirse las prácticas corrientemente aceptadas en lo que concierne a la preparación aséptica de los productos inyectables.

Protección del operador

1. Para todos los procedimientos que comprendan la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de látex. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados.
2. Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.
3. Se recomiendan guantes dobles para la limpieza de vertidos.
4. Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos. La ropa debe ser sin aberturas delanteras, con manga larga y puños cerrados (elásticos o de punto).
5. Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.

Procedimiento y técnicas

1. Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.

2. Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles autoinoculaciones.
3. Siempre que sea posible deben utilizarse jeringas y equipos intravenosos con ajustes tipo Luer.
4. Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.
5. Antes de abrir las ampollas debe tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja de gasa humedecida con alcohol.
6. Cuando se manipulan viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.
7. Para recoger los excesos de soluciones del medicamento debe disponerse en el interior de la vitrina de un recipiente cerrado específico para este fin o bien del propio vial original.
8. Deben seguirse procedimientos especiales en caso de exposiciones agudas o vertidos.
9. Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo "Quimioterapia: utilizar adecuadamente").

Precauciones para la administración de medicación

1. Durante las operaciones de administración de todos los preparados citotóxicos deben utilizarse guantes quirúrgicos desechables de látex.
2. Siempre que sea posible deben utilizarse jeringas y equipos intravenosos con ajustes tipo Luer.
3. Debe tenerse especial precaución en el cebado de los equipos intravenosos. Antes del mismo debe quitarse la cubierta superior y la operación debe llevarse a cabo empleando una esponja de gasa humedecida con alcohol, la cual debe ser posteriormente eliminada de manera adecuada.

Procedimientos de eliminación

1. Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.
2. Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para el material contaminado.
3. No existe suficiente información para recomendar un método específico para la eliminación de residuos de compuestos citotóxicos.
 1. Un método para la eliminación de residuos peligrosos es mediante incineración a temperatura considerada suficiente por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), para la destrucción de compuestos orgánicos.

2. Otro método de eliminación es enterrándolos en un vertedero de residuos peligrosos autorizado por la EPA.
3. Puede consultarse una empresa autorizada de tratamiento de residuos para obtener información en cuanto a métodos de eliminación disponibles en el área geográfica local.

Recomendaciones sobre la actuación de los trabajadores

1. Todo el personal que trabaje con agentes citotóxicos debe recibir entrenamiento especial.
2. El acceso al área de preparación debe limitarse tan sólo al personal necesario debidamente autorizado.
3. Los trabajadores que manejen estos compuestos deben ser controlados regularmente por el responsable del personal para asegurar el cumplimiento de los métodos de trabajo establecidos.
4. Los episodios de exposición aguda deben investigarse y los trabajadores afectados se someterán a exámenes médicos.

Procedimientos de control

1. Los procedimientos para el control del equipo y métodos de trabajo deben llevarse a cabo de una manera regular y documentada. Se desarrollarán métodos específicos de control para hacer frente a las complejidades del trabajo que surjan.
2. Se recomienda que los trabajadores implicados en la preparación de agentes citotóxicos como actividad básica sean sometidos a revisiones médicas periódicas.

Bibliografía

(1) IARC

IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of the chemicals to humans. Some antineoplastic and immunosuppressive agents

Vol. 26 (1981)

(2) SIEBER, S. M., ADAIVISON, R. H.

Adv. Cancer Res., 22, 57-69 (1975)

(3) LAMBERT ET AL.

Cancer Treat. Rep., 62, 1413-1419 (1978)

Hum. Genet, 50, 291-294 (1979)

(4) MUSILOVA, J. ET AL.

Mutat. Res. 67, 289-294 (1979)

(5) FALCK, K. ET AL.

Lancet, 9, 1250-1251 (1979)

(6) BOS, R. P. ET AL.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 50, 359, 369 (1982)

(7) ANDERSON, R. W. ET AL.
Am. J. Hosp. Pharmacol, 39, 1881-1887 (1982)

(8) LASSILA, O. ET AL.
Lancet 2, 482 (1980)

(9) STAINIO, N. ET AL.
Lancet 14, 615-616 (1981)

(10) VENITT, S. ET AL.
Lancet 14, 74-76 (1984)

(11) ROSNER, F.
Cancer 37, 1033-1036 (1976)

(12) REIMER, R. R.
N. Engl. J. Med. 297, 177-181 (1977)

(13) HUNSTEIN, W.
Recent Results Cancer Res., 52, 50-56 (1975)

(14) DURKEC, C., BENSON, R.
Urology 16, 145-148 (1980)

(15) VAUGH, MC. C., CHRISTENSEN, W. D.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 46, B8-B18 (1985)

(16) ADAMSON, R. H., SIEBER, S. M.
Cancer Bull. 29, 179-183 (1977)

(17) WAKSVIC, H. ET AL.
Cancer Treat. Rep. 65 607-610 (1981)

(18) JAGUN, A. ET AL.
Lancet 2, 443-444 (1982)

(19) STUCKER, I. ET AL.
Int. Arch. Occup. Environ. Health 57, 195-205 (1986)

(20) STILLER, A. ET AL.
Mutat Res. 121, 253-259 (1983)

(21) KOLMODIN-HEDMAN, B. ET AL.
Arch. Toxicol. 54, 25-33 (1983)

(22) KNOWLES, R. S., VIRDEN, J. E.
Br. Med. J. 281, 589-591 (1980)

(23) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs
NIH Pub. n° 83-2621. Washington DC, USA, 1982

(24) ANON

Guidelines Concerning the Handling of Cytostatic Agents

Directorate of Labor Inspection, Oslo, Norway, 1980

(25) ANON

Instructions for Handling and Administering of Cytostatics

National Social Welfare Board Department of Drugs, Stockholm, Sweden, 1978

(26) ANON

Guidelines for the Handling of Hazardous Pharmaceuticals

Canadian Society of Hospital Pharmacists, Toronto, Canada, 1981

(27) DONNER, A. L.

Am. J. Hosp. Pharm., 35, 900 (1978)

(28) GOUSSE, G. C. ET AL.

Am. J. Hosp. Pharm. 38, 967 (1981)

(29) KLEINBERG, M. L., QUINN, M. J.

A, J. Hosp. Pharm. 38, 1301-1313 (1981)

(30) NATIONAL STUDY COMMISSION OF CYTOTOXIC EXPOSURE

Recommendation for Handling Cytotoxic Agents

Rhode Island Hospital, Dept. Pharmacy, Providence, R. I. USA, 1984