



Documentación

NTP 541: Exposición laboral a medicamentos administrados en forma de aerosol: pentamidina

Exposition professionnelle a médicaments administrées sous forme d'aérosol: Pentamidine
Occupational exposure to drugs administered as aerosol: Pentamidin

Redactores:

Xavier Solans Lampurlanés
Licenciado en Ciencias Biológicas

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

M^a Paz Arias Carballo
Licenciada en Ciencias Químicas

SERVICIO DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES. HOSPITAL CLÍNICO I
PROVINCIAL

Introducción

La administración de medicamentos en forma de aerosol se ha extendido rápidamente en medicina como una nueva modalidad de tratamiento (aerosolterapia). Desde el punto de vista de la salud y la seguridad laboral, esta forma de administración puede provocar un incremento de la exposición en el personal sanitario encargado de su administración o de atender al paciente durante el tratamiento.

La ribavirina (véase **NTP 519**) y la pentamidina son un ejemplo de este tipo de medicamentos administrados por vía inhalatoria. Sin embargo, tienen diferencias importantes: en el caso de la ribavirina, ésta se administra en lactantes con afecciones causadas por el virus sincitial respiratorio; en cambio, la pentamidina se administra a adultos para el tratamiento de la neumonía producida por *Pneumocystis carinii*, infección típica en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo los infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Esto implica una segunda diferencia en cuanto a los peligros derivados de la exposición profesional: además de una potencial exposición al agente químico existe un riesgo de exposición a agentes biológicos, principalmente al bacilo de la tuberculosis.

En esta Nota Técnica se proponen una serie de medidas preventivas a fin de evitar o minimizar la exposición laboral a pentamidina; también se comenta la toxicidad de este medicamento, las vías de exposición, así como las posibilidades que ofrece tanto el control ambiental como el control biológico para la evaluación de la exposición.

Pentamidina

La pentamidina es un agente antiprotozoal que actúa interfiriendo con la síntesis de ADN (ácido desoxirribonucleico) y ARN (ácido ribonucleico) por unión a los ácidos nucleicos; también puede interferir con la transformación del folato.

Se emplea para el tratamiento y profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, una infección oportunista característica de pacientes inmunodeprimidos, incluyendo aquéllos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Este tipo de neumonía es la infección oportunista más frecuente en el transcurso de esta enfermedad. Alrededor del 50-60% de los individuos infectados con el VIH desarrollarán una neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedad que, además, marcará el inicio del proceso del SIDA (estos individuos se definirán como enfermos de SIDA); por otro lado, durante esta enfermedad, entre el 65 y el 80% de los pacientes desarrollarán, al menos, un episodio de neumocistosis.

La administración de pentamidina puede provocar la exposición laboral para el personal sanitario a dos tipos de agentes: por un lado, exposición a agentes químicos (aerosoles de pentamidina) y, por otro, exposición a agentes biológicos (transmisión nosocomial de *Mycobacterium tuberculosis*).

La vía de contagio más importante de la tuberculosis es la vía aérea; si se tiene en cuenta que uno de los efectos secundarios más comunes en pacientes que reciben este tipo de tratamiento es la tos, que durante la misma se generan aerosoles respirables, y que los pacientes infectados por el VIH tienen un incremento en la prevalencia de tuberculosis, existe un riesgo potencial de exposición a este microorganismo. Además, este riesgo para la salud se ve agravado debido al aumento de la frecuencia del aislamiento de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos tuberculostáticos, especialmente en los enfermos de VIH positivos.

Administración

La pentamidina se administra mediante un nebulizador. El nebulizador idóneo debe ser un aparato sencillo, fácil de utilizar, con flujo continuo y que conserve el medicamento expelido durante la exhalación. El aparato debe proporcionar un tamaño medio de partícula inferior a 5 µm o, mejor aún, igual o inferior a 2 µm.

Efectos tóxicos

Estudios en animales

La mayoría de los ensayos realizados in vitro, incluidos el Test de Ames y ensayos citogenéticos empleando cultivos de linfocitos humanos, han mostrado resultados negativos en cuanto a la genotoxicidad de este medicamento; en células de linfoma de ratón, se ha observado una leve actividad mutagénica.

La información en cuanto a su potencial efecto sobre la fertilidad y la reproducción es limitada. Administrada en roedores produjo una pequeña disminución de pérdidas tras la implantación y retrasos en la osificación del feto. En un estudio realizado en ratas, la administración, durante el periodo embrionógico del embarazo, de 4 mg/ kg/día, en concordancia con las dosis terapéuticas administradas en humanos, resultó en una mayor resorción del embrión. Este efecto final en roedores es el equivalente a los abortos espontáneos en humanos.

Estudios in vitro han mostrado que la pentamidina es capaz de atravesar la placenta; sin

embargo, no existen datos de efectos sobre la espermatogénesis o desarrollo de los ovarios.

Hay que destacar que las dosis ensayadas son similares a las concentraciones detectadas entre trabajadores expuestos sin la adopción de medidas preventivas.

Estudios en humanos

La exposición laboral a aerosoles de pentamidina se ha asociado a distintos síntomas agudos, que incluyen: irritación de los ojos, nariz y garganta, respiración dificultosa, sabor metálico, cefaleas y náuseas. Otros efectos observados sobre la salud de los trabajadores son broncoespasmos y asma. Se ha hallado una asociación entre la exposición laboral a esta sustancia y una disminución de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; esta alteración se comportó de forma reversible, volviendo a valores normales al cesar la exposición.

Exposición laboral

Evaluación de la exposición

Por las condiciones de administración, distintos estudios concluyen que el personal que administra este medicamento tiene un riesgo de exposición intermitente a elevadas concentraciones de pentamidina. Se ha observado como la concentración ambiental experimenta un gran aumento cuando el paciente se retira, sin apagar, el nebulizador de la boca, por ejemplo durante los ataques de tos. Por lo tanto, se trataría de un patrón de exposición discontinuo y a elevadas concentraciones.

El control biológico en muestras de orina refleja la carga en los pulmones de la droga en pacientes tratados con pentamidina. El análisis urinario en enfermeras que administraban esta sustancia mostró niveles de pentamidina similares a los hallados en la orina de los pacientes. Sin embargo, las muestras urinarias son un indicador muy poco sensible ante exposiciones crónicas a bajas concentraciones.

Las muestras ambientales, al contrario que las muestras biológicas, sí que permitirían una evaluación de la exposición crónica a bajas concentraciones.

El National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ha desarrollado la siguiente metodología, que se ha utilizado para la obtención y análisis de muestras de aire en hospitales (método NIOSH 5032):

- Analito: Isetionato de pentamidina.
- Matriz: aire.
- Captación: filtro de 37 mm, de PVC en cassette opaco.
- Flujo: 1-2 L/m • Volumen a muestrear (mínimo/máximo): 50 L/ 1500 L. • Estabilidad de la muestra: >_ 27 días a 25 °C en oscuridad.
- Procedimiento de análisis: HPLC, detección por fluorescencia.
- Límite de detección: 18 ng por muestra.

- Intervalo de trabajo: 0,5 a 30 pg/m³ para muestras de 100 litros de aire.

No se han propuesto límites de exposición profesional frente a la exposición a pentamidina. Sin embargo, Ito y Koren (1994), usando un modelo farmacocinético a fin de estimar dosis de referencia, concluyen que para los efectos teratogénicos, la dosis es de 4 pg/kg/día y para los de letalidad embrionaria, de 0,08 pg/kg/día.

Prevención de la exposición

Los efectos irritantes de la pentamidina, su capacidad de producir broncoespasmos y el conocimiento limitado acerca de sus efectos a largo plazo hacen recomendable la adopción de medidas preventivas a fin de minimizar la exposición. Además, si se tiene en cuenta el riesgo de transmisión de agentes biológicos (tuberculosis), se refuerza la importancia de la adopción de medidas preventivas.

Los métodos para la protección de los trabajadores por vía inhalatoria están dirigidos a evitar o, si esto no es posible, minimizar la exposición. Las medidas a adoptar han de intentar, en primer lugar, prevenir la dispersión del aerosol al ambiente. Si éste no es posible de una forma totalmente eficaz, se han de tomar medidas destinadas a proteger a los trabajadores.

Reducción de su utilización

Selección de casos: reducción de su uso, estableciendo criterios objetivos destinados a la selección de los casos realmente susceptibles de requerir este tratamiento.

Sistemas para evitar la dispersión del aerosol

Aislamiento del paciente: es posible aislar al paciente en cabinas específicas para la administración del tratamiento (figura 1), que pueden instalarse en el mismo servicio hospitalario.

Estas cabinas deben cumplir tres requisitos básicos: hallarse en presión negativa, disponer de paredes transparentes para poder ver al paciente mientras recibe el tratamiento y tener asociado un sistema de expulsión del aire al exterior a través de un filtro de alta eficacia HEPA.

Para evitar la tos del paciente durante el tratamiento, es recomendable utilizar de forma sistemática broncodilatadores antes de cada sesión, a fin de aumentar la eficacia del aerosol, y el uso de nebulizadores en los que la administración de este medicamento haya mostrado producir la menor incidencia de tos y de irritación respiratoria.

Figura 1. Diseño de cabina específica para la administración de pentamidina en forma de aerosol



Medidas colectivas

- Administración en habitaciones aisladas equipadas de un sistema de extracción independiente y equipado con filtros de alta eficacia.
- La ubicación de la habitación donde se administra debería ser tal que el resto del personal que circule por la zona no tuviera que pasar por el área con riesgo de exposición.
- Mantener las habitaciones en presión negativa para evitar la difusión del aerosol a otras estancias.
- Mantener una correcta ventilación de la habitación con aire limpio, y extraerlo directamente al exterior.

Organización del trabajo

- La zona de administración debe estar convenientemente señalizada.
- Limitar el acceso a la habitación en la que se administran medicamentos por vía inhalatoria.
- Establecer unas normas que garanticen el buen funcionamiento de la cabina:
 - a. La cabina se debe poner en funcionamiento, al menos, una hora antes de iniciarse el tratamiento y no pararla hasta una hora después de finalizarlos.
 - b. Durante el tratamiento, en la cabina sólo debe estar el paciente. En caso de ser necesaria la presencia de personal sanitario dentro de la cabina, éste se equipará con el equipo de protección adecuado.

- c. La cabina debe ser translúcida a fin de que la enfermera pueda seguir el tratamiento del paciente desde el exterior.
 - d. En el interior de la cabina debe disponerse de un recipiente a fin de depositar los residuos generados durante el tratamiento, que se considerarán como residuo biológico de grupo III.
 - e. Una vez finalizada la administración, se esperará al menos 5 minutos antes de iniciar un nuevo tratamiento.
 - f. La puerta de la cabina deberá estar cerrada en todo momento, a fin de mantener la presión negativa y garantizar la eficacia de la misma.
- Cuidado de la higiene personal: lavado de manos y piel expuesta, antes y después de la administración a cada paciente.
 - La administración de pentamidina debe ser considerada como una actividad con riesgo de exposición a tuberculosis, lo cual implica una vigilancia médica específica para el personal que realiza estas tareas.
 - Establecimiento de un calendario para la realización de mantenimiento preventivo de las instalaciones.
 - Durante las operaciones de mantenimiento o limpieza de la cabina, evitar dispersar el polvo depositado por el aerosol. El personal que realice estas tareas deberá estar informado y tomar las oportunas medidas preventivas.

Gestión de residuos

Los residuos generados durante el tratamiento deben ser considerados como residuos sanitarios de grupo III (residuos especiales que requieren medidas de prevención en la recogida, almacenamiento, transporte, tratamiento y disposición del desecho dentro y fuera del centro generador ya que pueden generar un riesgo para la salud laboral y pública) (por ejemplo, DOGC 27/1999).

Los restos de pentamidina así como el material que ha estado en contacto con ella se eliminarán como residuos de grupo IV (residuos especiales no incluidos en el grupo III y los residuos citotóxicos).

Protección individual

Las protecciones individuales incluyen:

- Ropa de trabajo, que se mantendrá separada de la de calle.
- Protección del calzado (polainas)

y equipos de protección individual certificados:

- Guantes de protección, impermeables al producto.
- Mascarillas autofiltrantes del tipo FFP2SL.

- Gafas ajustadas (tipo cazoleta)

Medidas de carácter general

- Información y formación. Los trabajadores han de conocer los peligros potenciales de este producto, vías de entrada y las medidas preventivas adecuadas. Todo el personal implicado debe recibir por escrito las Normas de Prevención; además, se debe llevar un control del personal informado mediante una ficha control donde cada trabajador firmará conforme ha recibido la información y la formación específica.
- Establecimiento de metodologías para el seguimiento y control de las medidas adoptadas.

Conclusiones

La ausencia de resultados concluyentes en cuanto a los efectos tóxicos de la pentamidina en humanos hace necesaria la adopción de medidas preventivas para evitar o minimizar la exposición.

Es recomendable evitar la exposición de mujeres embarazadas, ya que existe una información limitada en cuanto a los potenciales efectos sobre el feto.

La administración de pentamidina en forma de aerosol deber ser considerada como un riesgo potencial de exposición a tuberculosis, por lo que se recomienda una vigilancia médica específica.

Entre las medidas preventivas a adoptar cabe destacar: selección de los casos, administración en salas aisladas y en cabinas que permitan evitar la dispersión del aerosol, uso de equipos de protección individual e implantación de programas de información y formación de los trabajadores sanitarios acerca de los riesgos potenciales derivados de la exposición a pentamidina.

Bibliografía

1. BEACH, J. R., M. CAMPBELL and D. J. ANDREWS (1999)
Exposure of health care workers to pentamidine isethionate.
Occup. Med. , 1999; 49 (4), 243-245.
2. BOSIO-LE ROUX, E.
Aérosolthérapie par ribavirine et par pentamidine.
Documents pour le médecin du travail 1994; (59), 259-265.
3. DECKER, J. A., T. SEITZ, ET AL
Occupational exposures to aerosolized pharmaceuticals and control strategies.
Scand. J. Work Environ. Health 1992; 18, Suppl. 2, 100-102.
4. FRAZIER, L. and M. L. HAGE
Reproductive hazards of the workplace.
Van Nostrand Reinhold. 1998
5. ITO, S. and G. KOREN
Estimation of fetal risk from aerosolized pentamidine in pregnant healthcare workers.

Chest 1994, 106 1460-1462

6. MARTÍ, M. C., R. M. ALONSO y A. CONSTANS
Equipos de protección individual (EPI) frente a riesgos biológicos
(ITB/196.99) Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
7. MONTGOMERY, A. B. and K. J. CORKERY
Occupational exposure to aerosolized pentamidine
Chest 1990; 98, 386-388.
8. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH NIOSH
Manual of analytical methods
U. S. Department of Health and Human Services. Cincinnati, Ohio. 1994. Vol. 3.
9. O'RIORDAN, T. G. and G. C. SMALDONE.
Exposure of health care workers to aerosolized pentamidine
Chest 1992, 101 (6), 1494-1499.
10. WASKIN, H.
Toxicology of antimicrobial aerosols: a review of aerosolized ribavirin and
pentamidine
Respiratory care 1991; 36 (9), 1026-1036.
11. Decreto 27/1999 de 9.2 (Presid. DOGC 16.2.1999) de la gestión de los residuos
sanitarios.

Advertencia

© INSHT