



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

EVALUACIÓN DE LA CONTAMINACIÓN EN LA PREPARACIÓN HOSPITALARIA DE CITOTÓXICOS DE PLATINO

Autor: M^a Gema Herradón de Acuña

Tutor: Jose Luis López Colón

Convocatoria: Junio 2019

ÍNDICE

	Página
Resumen	2
Introducción	2
Objetivos	10
Metodología	11
Resultados y discusión	11
Conclusiones	17
Bibliografía	18

RESUMEN

Los medicamentos citostáticos se utilizan frente a enfermedades neoplásicas. No obstante, debido a su mecanismo de acción, pueden provocar efectos perjudiciales en los manipuladores de citostáticos a largo plazo. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica para disponer de la evidencia más actual y conocer las medidas a aplicar para evitar la exposición laboral a citotóxicos, en concreto los citotóxicos de platino. Las técnicas analíticas como el HPLC o ICP-MS han permitido analizar de manera directa muestras de aire, suelo, superficies, así como las 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 y por tanto posibilidad de que los manipuladores de citostáticos presenten efectos adversos en su salud debido a la exposición crónica. Esto pone de manifiesto la necesidad de ampliar las medidas de protección, reducir al mínimo el número de personas que maneja citostáticos y aplicar de manera estricta la normativa y protocolos aprobados. También, se ha puesto de manifiesto que el sistema empleado más eficaz para reducir la contaminación es el uso de dispositivos cerrados de transferencia para la reconstitución y preparación de estos fármacos.

Palabras claves: Citotóxicos, platino, HPLC, contaminación, manejo citostáticos, farmacia hospitalaria, exposición laboral, control biológico y ambiental.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos que tienen el ADN como diana se utilizan principalmente como antineoplásicos y se conocen como citostáticos.¹

El término cáncer agrupa más de cien formas distintas de enfermedad con una biología e historia natural comunes. Esta enfermedad se caracteriza por el cambio de los mecanismos de control que regulan la capacidad de proliferación y diferenciación de las células. Es común la formación de una masa sólida de células a la que se denomina tumor primario, este puede obstruir los vasos y órganos cercanos, aunque la mayor gravedad se da cuando este prolifera a otros tejidos y órganos del organismo (metástasis) donde mantiene su capacidad de crecer atravesando vasos linfáticos y capilares, la metástasis podría provocar la muerte del paciente.²

Con frecuencia el cáncer se diagnostica en un estadio avanzado de metástasis, circunstancia en la que el tratamiento quirúrgico o la radioterapia con radioisótopos o rayos X no son eficaces, por lo que se recurre al tratamiento quimioterápico.¹

En el tratamiento quimioterápico según el tipo de interacción con el ADN existen diferentes fármacos. Los fármacos empleados se pueden

clasificar como: fármacos que se coordinan, fármacos que se unen de forma covalente, fármacos intercalantes y fármacos que se unen al surco menor.¹

El primer derivado de la serie de agentes que se coordinan con el ADN fue el cis-diaminodicloro-platino (*cisplatin*), descubierto de manera accidental en 1965 por *Rosenberg* y col, que observó que el paso de una corriente eléctrica a través de células de *Escherichia coli*, situadas entre electrodos de platino, inhibía la proliferación bacteriana, únicamente crecían sus filamentos, pero no se dividían. Esto se debía a la formación del *cisplatin* a partir de los electrodos de platino y el cloruro de amonio presente en el medio de cultivo.²

El *cisplatin* es un complejo plano, eléctricamente neutro, capaz de atravesar las membranas celulares por difusión pasiva. En el medio intracelular, donde la concentración de Cloro desciende, los dos átomos de cloruro son reemplazados sucesivamente por moléculas de agua¹, esta bioactivación intracelular se ve reflejada en la figura 1.

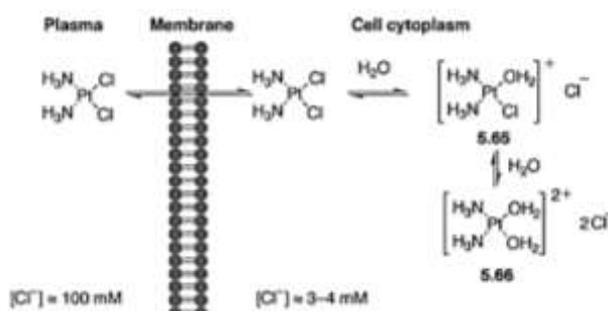


Figura 1: Bioactivación celular del cisplatin

Fuente: Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs.

De esta forma el cisplatin neutro se convierte en especies con carga positiva que son atraídas por los grupos fosfato del ADN para finalmente reaccionar con los grupos nucleófilos del ADN mediante enlaces irreversibles. Los aductos de ADN formados por cisplatin (figura 2) inhiben la replicación y transcripción de ADN, ocasionando roturas y equivocaciones en la codificación y si son reconocidas por p53 y otras proteínas de control inducen la apoptosis.¹

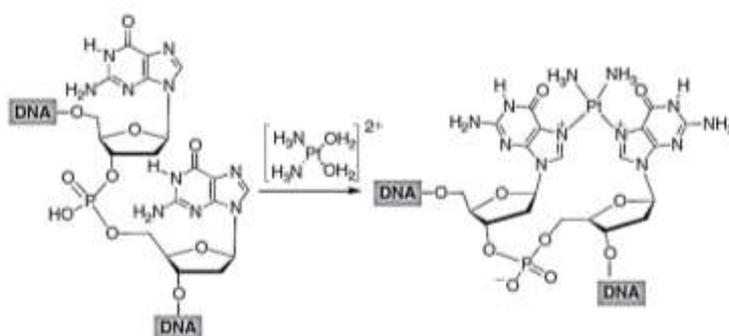


Figura 2: Complejo de coordinación generado a partir de las especies activas de cisplatin y ADN.

Fuente: Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs.

Además, el *cisplatino* inactiva los procesos de reparación NER (nuclear excision repair) al desnaturalizar una de las enzimas que lo integran, en concreto, la Metaloproteasa XPA. En este caso, el *cisplatino* reemplaza el ion Zinc de dicha metaloproteasa, formando enlaces de coordinación irreversibles con la cisteína (figura 3). La pérdida de actividad de esta enzima incrementa las propiedades citotóxicas del *cisplatino*.¹

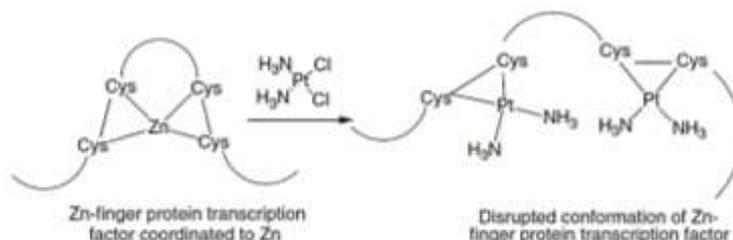


Figura 3: Reemplazo de Zn por Pt en factores de transcripción de dedos de Zn.

Fuente: *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*.

El *cisplatino* tiene un amplio espectro de actividad antitumoral, es particularmente útil en el cáncer de ovario y de testículos y otros cánceres epiteliales. Se administra vía intravenosa en una solución con suficiente cloruro sódico para evitar la descomposición del fármaco.¹

El *cisplatino* es el fármaco antineoplásico más nefrotóxico además de emetógeno. Otro inconveniente de él es la resistencia de las células tumorales. Los mecanismos de resistencia son complejos y diversos, entre ellos destaca el aumento de la concentración de glutatión y de otros compuestos ricos en grupos -SH que ligan al fármaco y lo inactivan. Además, provoca otros efectos adversos tales como ototoxicidad, unilateral o bilateral, en dosis repetidas y más intensa en niños, neuropatía motora y sensorial periférica y progresiva en dosis altas y múltiples, mielosupresión de leve a moderada, con leucopenia y trombocitopenia temporales, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia.²

Con el objetivo de reducir su toxicidad y resistencias se han estudiado numerosos análogos del *cisplatino* incluyendo complejos tetragonales de Pt (II) como el *carboplatino*, *oxaliplatino*, *nedaplatino*, *ZD-0473* y *SKI-2053R* y complejos octaédricos de Pt (IV) incluyendo *tetraplatino*, *iproplatino* y *satraplatino (JM 216)*, todos representados en la figura 4. Actualmente se utilizan el *carboplatino* que tiene la ventaja de presentar menos nefrotoxicidad y el *oxaliplatino* que no muestra resistencia cruzada con el resto.¹

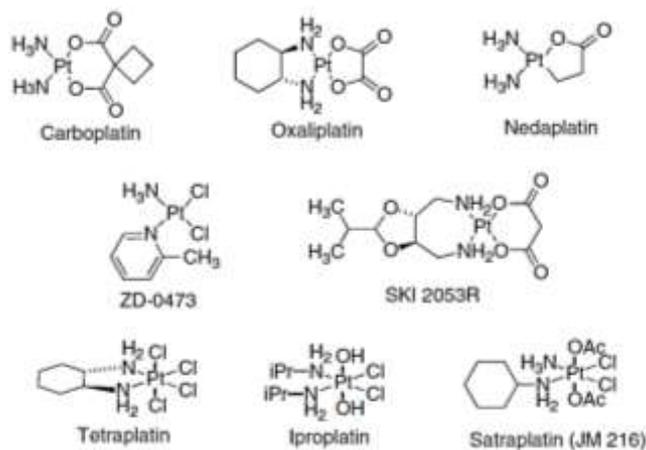


Figura 4: Estructura molecular de análogos del cisplatino

Fuente: *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs.*

Los efectos adversos de los que hemos hablado son los observados en los pacientes que se someten al tratamiento, pero este trabajo se va a centrar en las posibles reacciones adversas presentes en aquellas personas con un riesgo de exposición crónica a estos agentes en pequeñas cantidades.

La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos en soluciones inyectables es por vía parenteral, se da por contacto directo del medicamento a través de pinchazos o cortes. Además, se produce toxicidad cutánea y de mucosas, reacciones de hipersensibilidad inmediata y de anafilaxia sistémica. La inhalación de estos productos puede afectar al tracto respiratorio, a la reproducción y a la emesis.³

Debido a las diferentes vías de penetración, fuentes de exposición y personal expuesto, se deben evaluar los posibles riesgos laborales derivados de la manipulación de los agentes citostáticos y, si no fuera posible su erradicación, adoptar las medidas y protocolos necesarios para minimizar las consecuencias.³ No solo se deben tomar precauciones en oncología, debido a las nuevas aplicaciones que se descubren de estos fármacos cada vez hay más áreas implicadas.⁴

A mediados de los 80 se alcanzó un consenso internacional sobre la necesidad de adoptar medidas de protección en los procesos de manipulación.⁵

Se considera que, aunque la significación clínica del riesgo 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 hace aconsejable la adopción de medidas de protección, especialmente si se considera el largo período de latencia que puede separar la exposición a un carcinógeno y el desarrollo clínico de la enfermedad.⁵



Figura 5: Personal sanitario manejando fármacos citostáticos.

El momento en el que hay que prestar mayor atención y adoptar las medidas de seguridad más estrictas es en el que el personal sanitario entra en el manejo del citostático ⁶ (figura 5):

- 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. Por lo general las excretas y fluidos biológicos de los pacientes que han recibido el tratamiento citostático se consideran peligrosos tras al menos 24 horas de haber finalizado el tratamiento.
- Cualquier actuación que implique un potencial contacto directo con el medicamento (limpieza de derrames, limpieza y mantenimiento de la cabina, etc).
- Recepción, transporte y almacenamiento de este tipo de medicamento.

El personal encargado de estas tareas es: farmacéuticos y técnicos que trabajan en el Servicio de Farmacia Hospitalaria, enfermeros, auxiliares, médicos y asistentes, personal de atención médica domiciliaria, trabajadores de servicio ambiental (limpieza, lavandería, mantenimiento) y trabajadores que despachan, transportan o reciben medicamentos peligroso.⁶

Además, el personal debe adoptar unas medidas higiénico sanitarias previas y posteriores al manejo del medicamento y sin olvidarse de las medidas de protección dérmica (guantes), la protección ocular (gafas), la protección respiratoria (mascarilla FFP3) y la protección corporal (bata impermeable), gorro y calzas.⁶

Los fármacos citostáticos son conocidos también como *Hazardous drugs* que podría traducirse como "fármacos peligrosos". Este término fue utilizado por primera vez en los años noventa por la American Society of Hospital Pharmacists, y adoptado posteriormente por el

National Institute of Occupational Safety and Health americano (NIOSH) en 2004.⁷

Los fármacos son clasificados como peligrosos si la exposición a estos fármacos muestra uno o más de los siguientes seis efectos:

1. Carcinogenicidad.
2. Toxicidad reproductiva.
3. Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo.
4. Toxicidad en órganos a bajas dosis.
5. Genotoxicidad.
6. Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se determinaron como peligrosos según los criterios anteriores.

Existe una clasificación según el grado de riesgo, los medicamentos antineoplásicos pertenecen al grupo de mayor riesgo, el grupo 1.

En cambio, en el grupo 2 se recogen los medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos uno de estos criterios.

Por el contrario, en el grupo 3 se anuncian los medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

Este concepto mucho más amplio resulta necesario para realizar una correcta gestión de los riesgos laborales derivados de la exposición a productos farmacológicos.⁷

Los controles más comunes que se realizan para cuantificar la exposición de estos productos farmacológicos a los trabajadores, cuyos resultados comentaremos más adelante, son los siguientes:⁸

- Concentraciones en aire.
- Concentraciones en suelos, superficies de trabajo y guantes.
- Concentraciones en superficies de recipientes (viales).
- Control biológico de la exposición.
- Medidas de prevención y protección.

El desarrollo de nuevas columnas ha acortado increíblemente los tiempos de análisis, como ha sucedido en las técnicas de HPLC (figura 6); el segmento de mayor crecimiento, cuyos primeros beneficiarios son los laboratorios farmacéuticos. Este separa y determina analitos (solutos) orgánicos e inorgánicos en muestras prácticamente de cualquier naturaleza, por lo que su principal ventaja y propiedad inherente es precisamente determinar cualquier compuesto disuelto en cualquier líquido. ⁹

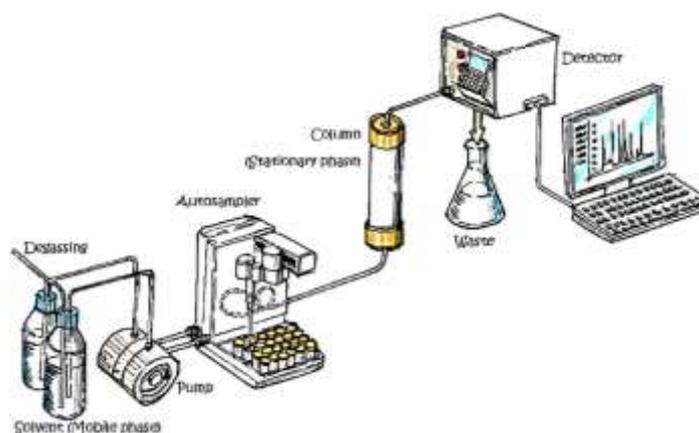


Figura 6: Esquema de un HPLC

Fuente: Pharma Mar

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.⁹

La espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS), cuyo esquema se representa en la figura 7, representa una posibilidad analítica de detectar elementos químicos con alta precisión, bajos límites de detección, incluso por debajo de los ng/ml, y muy rápido.⁹

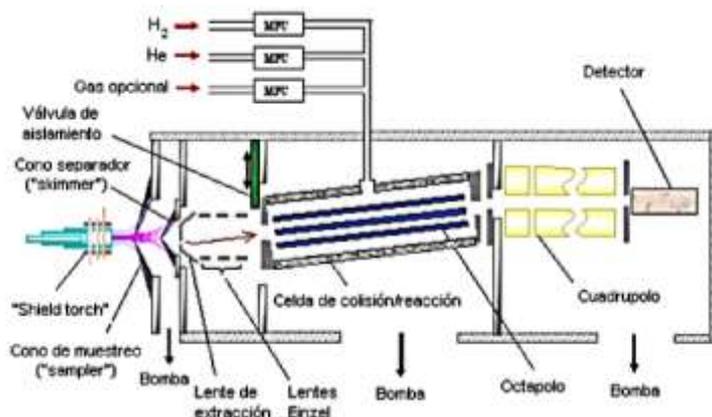


Figura 7: Esquema del ICP-MS de tipo cuadrupolo.

Fuente: Universidad de Oviedo

Finalmente, el desarrollo instrumental ha mejorado la sensibilidad, sobrepasando con creces el típico límite de detección de las partes por millón (ppm).

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.⁹

Se ha observado la existencia de metabolitos urinarios y mutagenicidad en la orina tanto del personal que maneja estos medicamentos como del personal que los prepara⁸. Este efecto se incrementa a medida que aumenta el manejo y disminuye si dejan de manipularlos. También hay

un descenso de mutagenicidad cuando mejoran las prácticas de manejo de citostáticos, observándose una mayor tasa de mutagenicidad en trabajadores que usan cámaras de flujo laminar horizontal que los que emplean cámaras de flujo laminar vertical ¹⁰. Esto verifica que hay que distinguir en primer lugar entre las campanas de extracción de gases, las cabinas de flujo laminar (horizontal o vertical) y las cabinas de Seguridad Biológica (CSB de clase I, II o III).

La campana de gases o vitrina extractora de gases es un recinto ventilado que captura los humos y vapores procedentes de la manipulación de los productos químicos en el laboratorio. Si bien constituye un equipo muy útil en la contención del riesgo químico, no ofrece protección alguna frente a riesgos biológicos.¹¹

Las cabinas de flujo laminar son recintos que emplean un ventilador para forzar el paso del aire, barriendo la superficie de trabajo, a través de un filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) que retienen con una eficacia del 99,97% partículas de hasta 0,2 micras de diámetro. Mantiene el área libre de contaminantes que puedan acceder al fármaco. Las barreras de aire se crean permitiendo que éste fluya en una sola dirección y a una velocidad constante dando lugar a una verdadera "cortina" de aire que se conoce como flujo de aire laminar.¹¹

El filtro HEPA situado o bien en el techo (flujo vertical) o en la pared frontal (flujo horizontal) determina el tipo de cabina. Las cabinas de flujo laminar horizontal son muy adecuadas para una buena protección del producto, pero no son adecuadas para el trabajo con materiales peligrosos o con algún tipo de riesgo pues el operador queda completamente expuesto. En cambio, las cabinas de flujo vertical, más sofisticadas, aseguran una buena protección del producto, y, dependiendo de su diseño, se puede asegurar una protección total del operador. Son por ello más adecuadas para el trabajo con agentes peligrosos.¹¹

Las cabinas de Seguridad Biológica son recintos ventilados diseñados para limitar al máximo el riesgo del personal de laboratorio expuesto a agentes infecciosos. Estos equipos tienen como objetivo principal proporcionar una zona de trabajo que minimice la probabilidad que una partícula transportada por el aire tiene de escapar hacia el exterior de la cabina y contaminar así al operario y a la zona que le rodea. Además, algunas de ellas, ofrecen protección al material que se manipula. Las CSB se dividen en tres categorías¹¹:

- Clase I: No recomendada para el manejo de citostáticos ya que proporciona protección para el manipulador y el ambiente, pero no para el producto. Constan de un solo filtro "HEPA" en la salida del aire al exterior.
- Clase II. Tipos:

- Tipo A1: Recircula el 70% del aire circulante y expulsan el 30% restante al propio recinto donde está la cabina. No apropiado para la manipulación de citostáticos.
 - Tipo A2/B3: Recircula el 70% del aire y extrae el 30% al exterior.
 - Tipo B1: Recircula el 30% del aire circulante y expulsa el 70% al exterior.
 - Tipo B2: No se recircula, expulsan el 100% del aire circulante. Esta modalidad es la más apropiada para la manipulación de citostáticos.
- Clase III. Aisladores. Son compartimentos de trabajo totalmente cerrados de forma que la zona de trabajo queda completamente aislada.

Siendo lo más apropiada para tener en el Servicio de Farmacia Hospitalaria una unidad centralizada dotada de una cabina de flujo laminar vertical de clase II, TIPO B.¹¹

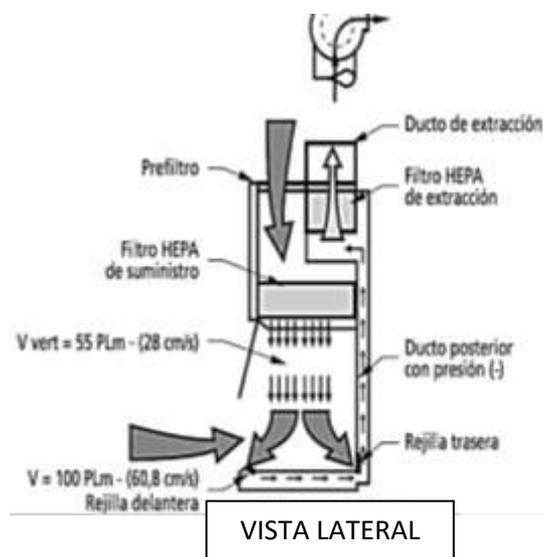


Figura 8: Cabina de Seguridad Biológica de Clase II Tipo B2

Fuente: Manual de Mantenimiento para Equipo de Laboratorio. Biblioteca Sede de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2005

Cuando una CSB es utilizada por personal debidamente formado y consciente de las limitaciones de ésta, se convierte en un equipo de contención muy efectivo para reducir el posible escape de contaminación. Sin embargo, es conveniente tener muy en cuenta que una cabina no es nunca un sustituto de una técnica adecuada.¹¹

OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica para disponer de la evidencia más actual respecto a la exposición del personal sanitario en la preparación de citotóxicos de platino y conocer las posibles medidas preventivas que se puedan aplicar para evitar este riesgo.

Además:

- 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.
- 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

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando como fuentes de información las siguientes bases de datos: PubMed, CISNE, BUCea, SciELO y Google Académico.

La búsqueda se estableció en base a las siguientes palabras clave: citotóxicos, platino, contaminación, manejo citostáticos, farmacia hospitalaria, HPLC, ICP-MS, exposición laboral, control biológico, control ambiental y protocolo.

De todos los artículos revisados en las diferentes fuentes de información cabe destacar un total de 8 artículos que conforman la base de esta revisión bibliográfica junto con diferentes protocolos normalizados de trabajo y normativa frente a riesgos laborales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describen los principales resultados de cada artículo que se ha seleccionado, los cuales se han descrito cronológicamente desde la actualidad. También hay estudios que no están centrados específicamente en los complejos de platino, pero sí en otros citotóxicos, por lo que sus resultados pueden estar directamente relacionados con el tema que se trata en este trabajo.

En el año 2018 se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y transversal de la medición de la contaminación por fármacos peligrosos (FP), en superficies de áreas de elaboración de Servicios de Farmacia (SF) con preparación centralizada de diez hospitales de España, que preferiblemente deberían tener más de 700 camas.

Se estableció que en los SF participantes en el estudio se manipularían los FP según los procedimientos normalizados de trabajo vigentes en

los mismos. Se aplicarían los protocolos de limpieza del área y de derrames de manera habitual, y se recopilarían y analizarían para facilitar la interpretación de los resultados.

Las muestras fueron tomadas por una persona designada por cada centro utilizando un kit de muestreo (CYTO WIPE KIT®) de un laboratorio independiente, responsable del análisis y cuantificación de los medicamentos estudiados en las muestras. Los límites de detección de las técnicas utilizadas para la cuantificación fueron de 0,1 ng/ml.

El procedimiento de toma de muestras se especificó en el protocolo del estudio y se realizó en todos los centros el 26 de octubre de 2016, al finalizar la jornada laboral, antes de los procedimientos habituales de limpieza y/o descontaminación, y sin previo conocimiento de los trabajadores, para no modificar las pautas de trabajo.

Cada centro definió sus puntos de muestreo, con un máximo de 30, asegurándose de que algunas localizaciones especificadas fueran analizadas.

Para simular la circunstancia más desfavorable, se asignó a los resultados negativos (por debajo del límite de detección) el valor máximo no detectable que existiera en la superficie muestreada.

El número total de localizaciones muestreadas fue de 204, variando entre 14 y 30 por centro. Se muestrearon un total de 136.367,48 cm².

Se evidenció la presencia de FP en todos los centros. Se observó que las localizaciones con niveles de contaminación más altos fueron los sumideros de aire de las cabinas; Las superficies muestreadas con un mayor número de positivos fueron los suelos frente a las cabinas y los sumideros de aire de las mismas.

El estudio no reveló ninguna asociación entre el número de preparaciones anuales de los fármacos y los niveles de contaminación presentes en las superficies muestreadas, tampoco existía relación entre el número de mezclas elaboradas el día de muestreo y los niveles de contaminación en las superficies.

Respecto a los sistemas de transferencia de fármacos, en tres de los centros participantes se utilizaba aguja de manera aislada en la preparación. Todos los centros utilizaban sistemas de punzón con o sin filtro de venteo, no clasificados con código ONB. En ningún caso se utilizaban sistemas cerrados de transferencia de fármaco con clasificación ONB, por lo que no se pudo estudiar la posible asociación entre niveles de contaminación en superficie y el dispositivo de transferencia utilizado.

Como conclusión, el presente estudio pone de manifiesto la presencia de FP en las áreas de elaboración de antineoplásicos en SF en España, la variabilidad de los niveles de contaminación entre centros y en función del lugar muestreado. Este estudio abre nuevas líneas de investigación que permitan evaluar y mejorar los resultados

observados. La variabilidad significativa existente entre los centros participantes pone de manifiesto la necesidad de aumentar el grado de estandarización de los procesos de manipulación de FP.¹²

En el 2016 se realizó una revisión bibliográfica por el órgano oficial de expresión científica de la sociedad española de farmacia hospitalaria en las diferentes bases de datos definiendo la búsqueda según los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: estudios que describan la relación entre la manipulación de citostáticos y la exposición laboral, en humanos, que el año de publicación sea entre 2010 y 2015, podía estar publicado en inglés y español.
- Criterios de exclusión: artículos redundantes, no originales o revisiones.

Se obtuvo una colección de 91 artículos, de la cual se eliminaron los duplicados o redundantes y se procedió a realizar un análisis de pertinencia revisando los títulos y los resúmenes de los artículos, quedando seleccionados un total de 13 artículos que conforman la base del estudio. De esos 13 artículos hay 1 que analiza la contaminación entre otros del cisplatino.¹³

En este estudio, realizado en Alemania en el 2013, inicialmente enviaron cuestionarios a 137 hospitales de día de Alemania de los cuales 39 eran públicos y 98 privados, respondiendo 96 de ellos. De éstos, sólo 28 estuvieron interesados en participar en un muestreo de superficies para detectar la presencia de *5-fluorouracilo*, *cisplatino*, *gemcitabina*, *ciclofosfamida*, *ifosfamida*, *metotrexato*, *docetaxel* y *paclitaxel*.

Un 60,9% de las muestras (153 para *5-fluorouracilo*, 172 para *cisplatino* y 73 para el resto de fármacos) dieron positivas, siendo los fármacos más frecuentemente encontrados el *5-fluorouracilo* (93,5%) y el *cisplatino* (88,4%), y los menos frecuentes el *metotrexato* (6,8%) y la *ifosfamida* (26%).

No encontraron relación entre la cantidad de fármaco manipulado y el nivel de contaminación, pero sí observaron que determinadas prácticas de trabajo, como el uso de sistemas cerrados multicanal para la infusión, aunque no se establece un porcentaje de reducción, sí se calcula una correlación entre el empleo de sistemas cerrados y la reducción de la contaminación superficial ($p=0,01$) y, además, los sistemas de administración purgados y conectados en farmacia también dieron un menor número de muestras positivas.

Se hace una definición menos exacta de los lugares donde se muestreó, se hace referencia a que se seleccionaron las ubicaciones de manera que todo el circuito de trabajo quedase representado, desde el desembalaje de los fármacos, las preparaciones, la administración hasta la eliminación de los residuos. Explica que se recogieron

muestras de suelo de las habitaciones, salas de terapia y aseos. Además, se muestrearon las áreas de trabajo, donde se reciben los fármacos y verifican, y donde se realiza la purga del sistema. También hay que señalar que fueron muestreados los porta sueros, las bombas de infusión, los apoyabrazos de las sillas de tratamiento y las tapas de los contenedores de residuos.¹⁴

En los análisis del porcentaje de muestras que dan positivo a contaminación superficial del trabajo bibliográfico que forman los 13 artículos, se observa que la mayoría de fármacos estudiados dan porcentajes muy altos como la *ciclofosfamida* (93,75%, 78% y 52%), el *5-fluorouracilo* (93,5% y 33%), *ifosfamida* (54%, 26% y 20%) o *cisplatino* (88,4%)¹³. Tales porcentajes evidencian que los procedimientos de trabajo empleados en los distintos hospitales estudiados por todo el mundo suponen la contaminación por diversos fármacos de los lugares donde se manipulan, tanto en la farmacia como en las áreas donde se administra, con el riesgo que esto conlleva para la salud de los trabajadores e incluso los acompañantes de los pacientes.

Muchos de los trabajos revisados valoran el uso de sistemas cerrados para reducir la contaminación superficial y/o en fluidos biológicos de manipuladores. La introducción de un sistema cerrado de transferencia disminuyó los niveles de contaminación, con reducciones de hasta el 95%, aumentando estos porcentajes de reducción conforme más tiempo se usa el sistema cerrado.¹³

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) ha dado el nombre de CSTD (Closed System drug Transfer Devices) a los dispositivos para la transferencia de citostáticos y, en general, de principios activos de alta potencia o toxicidad, que utilizan sistemas cerrados, impiden de manera mecánica la entrada de contaminantes en el sistema y el escape de principios activos peligrosos fuera del mismo. En principio, impide el intercambio de aire no filtrado o de contaminantes con el aire ambiente, sin embargo, la utilización de filtros, y su eficacia, siempre discutible, hace que muchos expertos no los consideren sistemas realmente cerrados cuando el equilibrio de presiones se basa en la utilización de aquellos.¹⁵

En España, estos equipos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009, y clasificados en la clase IIa.¹⁶

Los dispositivos para la manipulación de citostáticos deben cumplir condiciones como evitar la formación de aerosoles, asepsia, seguridad, capacidad de trasvase, utilización universal, filtración sistemática y precisión en el trasvase.¹⁶

Existe una amplísima gama de equipos disponibles, entre los que destacan por haber mostrado su eficacia en diferentes estudios:

- Equashield® de Equashield Medical Ltd usa una jeringa que incorpora un sistema de intercambio de aire-líquido de doble aguja para equilibrar las presiones.¹⁵
- Chemoclave® de ICU Medical es un sistema de conexión sin aguja donde el equilibrio de las presiones se logra mediante un balón interno contenido dentro de un protector para vaciado de viales, por ejemplo, Genie®.¹⁵



Figura 9: Equashield®

Fuente: Equashield Medical Ltd



Figura 10: Chemoclave®

Fuente: ICU Medical

El dispositivo Vialshield® permite contener los vapores en la preparación de citostáticos mediante una membrana de retención con lo que conforma un sistema cerrado, manteniéndolos en un recipiente microbiológicamente cerrado y evitando que salgan vapores o aerosoles al exterior.¹⁵

Los dispositivos combinados de Texium® y Smartsite® emplean un filtro hidrófobo de aire, lo que permite las manipulaciones de citostáticos de presión de vapor muy baja, con dos válvulas antirreflujo neutralizando la presión del vial. La válvula de seguridad Smartsite junto con la conexión Texium conforman un sistema que sirve no solo para la preparación del citostático, sino también para su transporte.¹⁵



Figura 11: Dispositivos combinados Texium® y Smartsite®

Fuente: Care Fusion

La exposición laboral a fármacos citostáticos se encuentra dentro de la normativa sobre la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos (RD 665/97) y, por lo tanto, según se establece, se debe priorizar el uso de los sistemas cerrados.¹⁶

En el 2010 se hizo un estudio en cinco hospitales (A-E) de Japón cuyo objetivo era buscar la asociación entre los niveles de exposición ocupacional de los fármacos antineoplásicos y el entorno laboral.

Se tomaron muestras de aire y muestras de la superficie de la Cabina de Seguridad Biológica (CBS) mediante toallitas, estas muestras se sometieron a la medición de la cantidad que contenían de *ciclofosfamida*, *fluorouracilo*, *gemcitabina* y fármacos que contienen *platino*.

Se recogieron muestras de orina de veinticuatro horas de los farmacéuticos que manejaron estos medicamentos antineoplásicos, y se analizaron para determinar la presencia de *ciclofosfamida* y *platino*.

Se detectó *platino* en muestras de aire dentro de la sala de preparación de citotóxicos del Servicio de Farmacia en el hospital B.

Se detectaron medicamentos antineoplásicos en muestras de barrido de la CBS de preparación en 4 de los hospitales (A, B, D y E)

Se detectaron *ciclofosfamida* y *fluorouracilo* en muestras de trapos del filtro del acondicionador de aire en el hospital A y se detectó *ciclofosfamida* en el hospital D.

Se detectó *ciclofosfamida* en muestras de orina de trabajadores de los hospitales B, D y E.

Se sugirió que el nivel de contaminación de los fármacos antineoplásicos estaba relacionado con la cantidad de medicamentos manipulados, los métodos de limpieza del equipo y el nivel de habilidad de la técnica de mantener una presión negativa dentro de un vial.

Para reducir la contaminación y la exposición a medicamentos antineoplásicos en el entorno de trabajo del hospital muy cerca de cero, se requerían precauciones de seguridad integral, incluidos los métodos adecuados de mezcla y de limpieza, además de la Cabina de Seguridad Biológica y el dispositivo del sistema cerrado.¹⁷

En el año 2007 se realizó un estudio en siete farmacias hospitalarias holandesas para desarrollar y validar la utilización de la espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) en la determinación de la contaminación de cisplatino, oxaliplatino y carboplatino.

Se cuantificaron complejos de platino y se informó de una contaminación del *platino* en un 88% de los papeles absorbentes que se utilizaron en las mesas de preparación de citostáticos. En la mayoría de los servicios de Farmacia, las campanas de flujo de aire laminar, el suelo y los pomos de las puertas dieron positivo a la contaminación.¹⁸

Esto demuestra que la contaminación se extiende a través de las salas de preparación. A pesar de la implementación de medidas de control para minimizar la exposición, todavía se encuentran niveles detectables de residuos de medicamentos en las superficies de trabajo del hospital. La limpieza de estas superficies se considera un medio para minimizar la exposición potencial.

Sin embargo, no hay protocolos relacionados con la limpieza de superficies contaminadas, lo que hace que cada hospital adopte una práctica diversa. En el 2013 se hizo un estudio piloto que pretendía examinar los factores que influyen en la eficacia de la limpieza de medicamentos antineoplásicos de las superficies de preparación de medicamentos.

Como tal, buscó evaluar los protocolos de limpieza actuales e identificar aquellos factores que fueran más efectivos para reducir la contaminación en las superficies de preparación de medicamentos.

Se examinaron tres variables de limpieza:

1. Tipo de agente de limpieza (CaviCide®, Phenokil II®, lejía y clorhexidina).
2. Método de aplicación del agente de limpieza (directamente sobre la superficie o indirectamente sobre una toallita).
3. Uso de alcohol isopropílico después de la aplicación del agente de limpieza.

Las concentraciones conocidas de fármacos antineoplásicos (*metotrexato* o *ciclofosfamida*) se colocaron en una muestra de acero inoxidable y luego, sistemáticamente, se probaron cada una de las tres variables de limpieza.

Las toallitas de superficie se recolectaron y cuantificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y espectrometría de masas en tándem para determinar el porcentaje residual del fármaco restante (siendo el 100% la eliminación completa del fármaco).

Ningún único agente de limpieza demostró ser efectivo para eliminar completamente toda la contaminación de los medicamentos. El método de aplicación tuvo un efecto mínimo sobre la cantidad de fármaco residual. En general, la aplicación de alcohol isopropílico después del uso de un agente de limpieza redujo aún más el nivel de contaminación del medicamento, aunque en algunos casos se encontraron aún niveles medibles de medicamento.¹⁹

CONCLUSIONES

- ✓ La contaminación con fármacos citotóxicos aún está presente en el lugar donde se manipulan. Además se trata de una contaminación difícil de evitar ya que los pacientes deben ser considerados una fuente potencial de contaminación.
- ✓ Hay necesidad de investigar las fuentes de contaminación, incluso cuando se usan medidas de protección y seguridad para preparar fármacos citotóxicos como los sistemas cerrados.
- ✓ 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.
- ✓ La utilización de sistemas cerrados reduce considerablemente la contaminación por citostáticos del personal que maneja los mismos
- ✓ Es imprescindible la utilización de cabinas de seguridad y de flujo laminar para garantizar la protección del personal sanitario que prepara estos fármacos.
- ✓ El servicio de farmacia tiene que estar muy bien organizado en cuanto al número de personas que manejan estos fármacos y el tiempo que le dedican.
- ✓ Es imprescindible aplicar la normativa vigente y mantener los protocolos normalizados de trabajo actualizados.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Avendaño C, Menendez J. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. 2nd ed. Elsevier science, 2015. ISBN: 978-0-4446-2649-3.
- ² Brunton L, Laurence A, Chabner, Bruce C, Knollmann B. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman y Gilman 12 Edición. [ebook] Madrid, España:McGraw-Hill, 2014.ISBN:978-1-4562-2522-3.
- 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. 2003. ISBN: 84-7670-660.
- ⁴ 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.

⁵Cajaraville G, Tamés M.J. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. San Sebastián: Pfizer Oncología. 2004.

⁶Arenaza Peña A, Barrueco Fernández N, Cabrerizo Escribano E, Colás Jiménez V, Diez Viñas V, Duro Perales E, Duro Perales N, Mendoza Rodríguez A. Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos. 2014.

⁷Manejo de medicamentos citostáticos. SEFH (1986,1987).

⁸Guardino Solà X, Rosell Farrás MG, Galisteo Manzanares M. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Instituto Nacional de Seguridad e higiene en el trabajo, 2006.

⁹García DMBA, Yusá MDJ. HPLC instrumental, editorial de la Universidad Politécnica de Valencia. ProQuest ebrary. 2016.

¹⁰González 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.

¹¹Resino S. Barreras primarias: cabinas de seguridad biológica. EMEI. Epidemiología Molecular. 2011.

¹²Valero-García S, Poveda-Andrés J. Estudio multicéntrico de contaminación por fármacos peligrosos en superficies de áreas de elaboración de Servicios de Farmacia. SciELO. 2018.

¹³Lancharro PM, Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, Moure González JD. Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente. Farmacia Hospitalaria. 2016.

¹⁴Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. Int Arch Occup Environ Health. 2013.

¹⁵Guardino 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.

¹⁶Real Decreto 665/97 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado 124 de 24 de mayo de 1997.

¹⁷ Brouwers EEM, Huitema ADR, Bakker EN, Douma JW, Schimmel KJM, Van Weingh G, Wolf PJ, Schellens JHM, Beijnen JH. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. 2007.

¹⁸ Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2010.

¹⁹ Hon CY, Chua PP, Danyluk Q, Astrakianakis G. Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: a pilot study. *PubMed*. 2013.