



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

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

Autor: Rocío Infantes Sánchez

Tutor: Jose Luis López Colón

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	3
Objetivos.....	8
Metodología.....	9
Resultados y discusión.....	10
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	18

RESUMEN

Los citotóxicos de platino son sustancias utilizadas en el tratamiento de enfermedades neoplásicas ya que inhiben el crecimiento de células cancerosas, sin embargo, también pueden dañar a las células sanas produciendo efectos perjudiciales para la salud. Estos efectos perjudiciales afectan a los trabajadores del Servicio de Farmacia donde se manipulan diariamente este tipo de fármacos. 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. Se han revisado numerosos estudios y se ha verificado la presencia de contaminación por fármacos citostáticos en numerosos hospitales de todos los continentes. En todos los casos se ha encontrado contaminación en el aire, suelo, superficies y material de protección personal como guantes, mascarillas, etc. gracias a las técnicas analíticas utilizadas como son el HPLC y el ICP-MS. Por tanto, se pone de manifiesto la necesidad de aumentar las medidas de protección y de elaborar protocolos normalizados de trabajo que estén actualizados y que cumplan de forma estricta la normativa. 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 clave:

Citotóxicos, platino, contaminación, manejo citostáticos, farmacia hospitalaria, HPLC, exposición laboral, control biológico, control ambiental.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Los fármacos citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan preferentemente para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en quimioterapia ya que inhiben el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo, el bloqueo de la división y la reproducción celular. Sin embargo, este daño afecta también a todas las células del organismo produciendo efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos, principalmente a nivel hematopoyético, dérmico, renal, hepático y digestivo. (1)

En términos de exposición ocupacional, los fármacos peligrosos se definen como agentes que, por su inherente toxicidad, representan un peligro para el personal que los maneja, desde su manufactura, transporte o distribución, hasta el personal que se encarga de la preparación, administración y eliminación de residuos. (2)

Estos fármacos comenzaron a utilizarse en los años cincuenta para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin tras observarse que los militares expuestos al gas mostaza durante la segunda guerra mundial desarrollaban aplasias medulares. (1)

En los años sesenta se observó que el personal de enfermería trabajaba sin medidas de protección en lugares donde se preparaban y administraban fármacos citotóxicos y se determinó por primera vez la concentración de sustancias mutagénicas en orina, resultando más elevada en comparación con el personal de enfermería no expuesto. (2)

Estos hallazgos fueron publicados en el año 1979, en el estudio Falck et al. siendo la primera publicación en relación a la exposición laboral a citotóxicos. En este estudio, mediante el test de Ames, se puso en evidencia la existencia de riesgos para la salud en casos de exposición crónica a algunos fármacos en pequeñas cantidades. (3)

Posteriormente, a principios de los 80, Nguyen y col demostraron que la preparación de citostáticos en cabinas de flujo laminar horizontal, minimizaba la contaminación de preparaciones intravenosas estériles, pero no protegía al operador ya que aparecía mutagenicidad en orina, sin embargo, desaparecía cuando la preparación se realizaba en una Cabina Biológica de Seguridad (CBS). (4) Estos resultados fueron confirmados posteriormente por otros grupos de operadores y contribuyeron a la determinación de llevar a cabo la preparación de los medicamentos citostáticos en Cabinas Biológicas de Seguridad. (5)

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 existen suficientes indicios de que una exposición continuada a bajas dosis medicamentos citostáticos puede asociarse a efectos mutagénicos, genotóxicos y reproductivos, cuya prevención hace aconsejable tomar 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. Se consideró,

además, que sólo era posible establecer esta causalidad a través de estudios epidemiológicos que por sus características resultaban prácticamente inviables. (6)

En 1999 The Occupational Safety and Health Administration (OSHA) publica un manual técnico sobre el control de la exposición laboral a compuestos citotóxicos. (7). Más recientemente The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) y The American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) han publicado unas recomendaciones para la manipulación segura de citostáticos. (8,9)

La preocupación en cuanto a la manipulación de citostáticos ha supuesto que diferentes países y organizaciones elaboren guías de manejo de citostáticos y la mayoría de los hospitales ha centralizado su preparación en los Servicios de Farmacia, de forma que, en la actualidad prácticamente la totalidad de los mismos se lleva a cabo de forma rutinaria.

La International Agency for Research on Cancer (IARC) ha clasificado a muchos de estos fármacos como cancerígenos, mutagénicos y/o tóxicos para la reproducción.

Esta clasificación se muestra en la tabla 1. (1)

Tabla 1. Clasificación de cancerígenos según la IARC	
Categoría	Definición
1	El agente es carcinógeno en humanos
2A	El agente es probablemente carcinógeno en humanos
2B	El agente es posiblemente carcinógeno en humanos
3	El agente no puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad en humanos
4	El agente es probablemente no carcinógeno en humanos

En esta revisión bibliográfica nos vamos a centrar en los complejos de coordinación de platino que pertenecen al grupo 2A de la clasificación anterior, es decir, son agentes probablemente cancerígenos en humanos.

En 1965 Rosenberg et al, identificaron por primera vez los complejos de coordinación de platino como posibles fármacos antiproliferativos, ya que observaron que el paso de una corriente entre electrodos de platino inhibía la proliferación bacteriana. El cis-diaminodicloro-platino (*cisplatino*) fue la molécula más activa en sistemas tumorales experimentales y posteriormente se sintetizaron *oxaliplatino* y *carboplatino*. Estos fármacos tienen una actividad antineoplásica muy amplia y en la actualidad se utilizan frecuentemente para el tratamiento de cáncer de testículo, ovario, cabeza y cuello, vejiga, esófago, pulmón y colon. (10)

En cuanto al mecanismo de acción estos fármacos penetran en las células por difusión y mediante un transportador activo de cobre. Dentro de la célula, las moléculas de agua pueden desplazar a los átomos de cloruro del cisplatino, produciendo una especie acuosa de carga positiva que puede reaccionar con sitios nucleofílicos en el DNA y en proteínas. Se forman enlaces cruzados intracatenarios e intercatenarios de DNA, es decir, aductos que inhiben la replicación y la transcripción del DNA y producen roturas en cadenas y codificaciones erróneas. Además, si son reconocidos por p53 y otras proteínas de control pueden inducir la apoptosis. (10)

Los complejos de platino pueden producir muchos efectos adversos a las personas a las que se les administra, tales como: (10)

- Nefrotoxicidad, que se ha anulado en gran parte con hidratación y diuresis adecuadas antes del tratamiento.
- Ototoxicidad, unilateral o bilateral, en dosis repetidas y más intensa en niños.
- Náuseas y vómitos graves que se controlan con antagonistas de 5-HT₃, antagonistas del receptor NK1 y corticoesteroides.
- Neuropatía motora y sensorial periférica y progresiva en dosis altas y múltiples
- Mielosupresión leve a moderada, con leucopenia y trombocitopenia temporales
- Hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia

Por tanto, existe un riesgo de exposición crónica del personal sanitario a estos agentes, en pequeñas cantidades que pueden producir efectos irritantes, tóxicos y alérgicos, además del riesgo que supone su absorción sistémica para el mismo. (11)

La exposición a medicamentos citostáticos se da fundamentalmente en:

- Servicios de Farmacia, durante su preparación.
- Plantas de hospitalización donde se administren (Oncología, Hematología).
- Hospitales de día.

También se produce en menor medida en otras áreas, tanto en Centros Sanitarios Hospitalarios como no Hospitalarios, debido a las nuevas aplicaciones que se descubren continuamente de esos fármacos. (12)



Figura 1: personal sanitario manejando fármacos citostáticos.

La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos en soluciones inyectables son las cutáneas o mucosas y las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de anafilaxia sistémica. También pueden afectar al tracto respiratorio por inhalación de estos productos, a la reproducción y a la emesis.

En cuanto a la absorción sistémica, 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 prepara. Este efecto se incrementa a medida que aumenta el manejo y disminuye si dejan de manipularlos. Se ha observado también un descenso de tal efecto cuando mejoran las prácticas de manejo de citostáticos, y, además, se ha

observado una mayor tasa de mutagenicidad en trabajadores que usan cámaras de flujo laminar horizontal que los que emplean cámaras de flujo laminar vertical.

Además de los efectos mencionados, podemos destacar daño hepatocelular, alteraciones de la función plaquetaria, toxicidad cardíaca y neurotoxicidad. (11)

Los posibles riesgos laborales producidos por la manipulación de agentes citostáticos tienen que ser evaluados, y eliminados y si no es posible su eliminación, hay que adoptar las medidas necesarias para minimizarlos, por tanto, los métodos analíticos cuantitativos, de control ambiental y control biológico son muy importantes. (11)

Los controles más comunes que se realizan, cuyos resultados comentaremos más adelante, son los siguientes: (13)

- 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 método analítico de elección para el análisis de la contaminación es la espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) que es una variante de la espectrometría de masas. Es un método alta precisión, bajos límites de detección, bajo coste económico, y muy rápido.

OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es 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 esta exposición.

Además, otros objetivos de este trabajo son:

- Comprobar que los protocolos y guías de manejo de citostáticos sean lo suficientemente específicos para evitar en la medida de lo posible la exposición laboral.
- Justificar la necesidad de la utilización de métodos analíticos para determinar las concentraciones de citostáticos en el control ambiental y biológico.
- Conocer los estudios publicados sobre la contaminación de superficies, cabinas biológicas de seguridad, aire, materiales utilizados, etc.
- Revisar la utilización de sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia para la reconstitución de fármacos citostáticos, necesario para asegurar la seguridad y eficacia de este proceso.
- Cuantificar los niveles de exposición del personal sanitario a fármacos citotóxicos.

METODOLOGÍA:

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

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

De todos los artículos revisados en las diferentes fuentes de información caben destacar un total de 10 artículos que conforman la base de esta revisión bibliográfica junto con diferentes protocolos normalizados de trabajo, entre los que cabe destacar el protocolo de vigilancia sanitaria específica elaborado por la comisión de Salud Pública del consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el protocolo de manipulación de citotóxicos del hospital universitario de Móstoles, la guía de manejo de medicamentos citostáticos del instituto oncológico de San Sebastián, la monografía de agentes químicos en el ámbito sanitario del Instituto de Salud Carlos III, diferentes notas técnicas como la NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario y varios libros de farmacología y farmacoterapia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

A continuación, se describen los principales resultados de cada uno de los artículos que se han seleccionado, los cuales se han descrito cronológicamente.

En el año 2005 se llevó a cabo un estudio de monitorización biológica y ambiental en dos unidades de farmacia hospitalaria del Reino Unido, donde se preparaban habitualmente medicamentos antineoplásicos con la diferencia de que una unidad utilizaba presión positiva en la sala en comparación con la presión atmosférica externa y otra utilizaba presión negativa. Se recogieron muestras en el aire, en el suelo y en el material sanitario junto con muestras de orina del personal, durante un periodo de 4 días para monitorizar la presencia de varios fármacos, entre ellos, los citotóxicos de platino, como el cisplatino y el carboplatino. Durante este periodo de tiempo ambas unidades funcionaron de forma habitual.

Los complejos de platino se midieron mediante espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). Para las mediciones de orina, se utilizó vaporización electrotérmica acoplada a ICP-MS para aumentar la sensibilidad. El límite de detección de Pt en este estudio fue de 22 pM para la orina, 0,2 ng/m² para el papel absorbente, 0,1 ng para guantes y 0,01-0,02 ng/m³ para muestras de aire estático y personal.

Como resultado se detectaron citotóxicos en los suelos de ambas unidades y en los guantes desechables usados por el personal sanitario. La absorción de citotóxicos de platino en la unidad que utiliza presión negativa fue significativamente mayor, aun siendo la unidad que menos complejos de platino prepara por día, sin embargo, las mediciones de otras drogas estuvieron por debajo del límite. Además, aunque la unidad que utiliza presión positiva manejaba aproximadamente cinco veces más, los niveles generales de contaminación externa y las mediciones de orina no reflejaban esta diferencia. La comparación de los niveles relativos de guantes y la contaminación del piso entre las dos unidades no fue concluyente y pareció depender del fármaco citotóxico específico que se monitorizó. (14)

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.

El método desarrollado permitió la cuantificación de complejos de platino e informó de la contaminación con platino en el 88% de los papeles absorbentes utilizados 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 mostraron resultados positivos. Esto demuestra que la contaminación se extiende a través de las salas de preparación. (15)

Otro estudio interesante se realizó en Alemania donde se enviaron cuestionarios a 137 hospitales de los que solo 28 de ellos estuvieron interesados en participar en el muestreo de superficies para detectar la presencia de varios fármacos entre los que estaba el cisplatino. Un 60,9% de las muestras dieron positivo, siendo los fármacos más frecuentemente encontrados el 5-FU y el cisplatino.

En este estudio no se encontró relación entre la cantidad de fármaco manipulado y el nivel de contaminación, pero si se observaron que ciertas prácticas de trabajo, como el uso de sistemas cerrados y sistemas de administración purgados, dieron un menor número de muestras positivas. (16)

También cabe destacar un estudio piloto que se realizó hace relativamente poco y que evaluó la contaminación de la superficie con fármacos de platino en UCI y salas donde se administran tratamientos con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC).

Las concentraciones medias de platino fueron 1260 ng/ml para cisplatino y 11,000 ng/ml para oxaliplatino. Las concentraciones disminuyeron hasta el día tres a 413 ng/ml de cisplatino y 529 ng/ml de oxaliplatino. En líquidos de drenaje, las concentraciones de platino fueron generalmente más bajas. En las superficies de bolsas y suelos las concentraciones de platino de variaron desde 0,01 hasta 439 pg/cm² con la contaminación más alta que se encuentra en la superficie externa de las bolsas de orina. Las muestras de los guantes de protección de las enfermeras oscilaron entre 0,03 y 12 pg/cm² (mediana: 0,2 pg/cm²). (17)

También hay que destacar otros estudios que no están centrados específicamente en los complejos de platino, pero si en otros citotóxicos, por lo que sus resultados pueden estar directamente relacionados con el tema que se trata en este trabajo.

En el año 2014 se analizó la contaminación superficial de ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y paclitaxel en 2 hospitales en los que se empleaban técnicas estándar para la preparación en cabinas de seguridad biológica clase II y equipos de protección personal. Los resultados demostraron que más del 37% de las muestras dieron positivo a uno o varios fármacos. (18)

Por último, cabe destacar un estudio que se realizó en España en el año 2012 en el que quiero profundizar más. Es un estudio observacional de 8 semanas de duración, en un hospital terciario que atiende a 32 pacientes oncológicos/día, y donde se realizan una media de 153 preparaciones/día. La preparación la realiza el personal de enfermería en la cabina de seguridad biológica (CSB) clase II tipo B3, existiendo 3 turnos de preparación, de tal manera que ninguna persona pasa más de 2 horas en contacto con el fármaco.

Se determinaron los niveles de contaminación de 5-fluorouracilo, gemcitabina y ciclofosfamida en las superficies de trabajo a las que estaba expuesto el personal sanitario durante los procesos de preparación, acondicionamiento y administración.

Se recogieron un total de 90 muestras para el análisis y en la siguiente tabla se resume para cada citotóxico el número de preparaciones, el tiempo medio de exposición, la masa media y el número de días de muestreo.

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: Numero de preparaciones, tiempo de exposición, masa media y días de muestre para cada fármaco citotóxico

Superficie	Citotóxico	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90
S ₁	5-Fluorouracilo	< LD	2,17	6,04	74,06
S ₁	Gemcitabina	0,45	2,03	39,20	149,88
S ₁	Ciclofosfamida	< LD	< LD	< LD	1,61
S ₂	5-Fluorouracilo	< LD	0,19	0,47	1,61
S ₂	Gemcitabina	< LD	< LD	0,03	3,59
S ₂	Ciclofosfamida	< LD	< LD	2,46	7,75
S ₃	5-Fluorouracilo	< LD	0,13	0,40	0,50
S ₃	Gemcitabina	< LD	< LD	0,03	0,09
S ₃	Ciclofosfamida	< LD	< LD	0,67	0,75

LD: límite de detección (LD ciclofosfamida = 0,015 µg/ml; LD 5-fluorouracilo = 0,103 µg/ml; LD gemcitabina = 0,029 µg/ml); S₁: cabina de seguridad biológica; S₂: antecámara; S₃: sala de administración.

Tabla 3: Valores de percentiles (µg/m²) para cada fármaco citotóxico y superficie muestreada

Los percentiles para los distintos citotóxicos en cada superficie ($\mu\text{g}/\text{m}^2$) se reflejan en la tabla 3.

La representación del porcentaje de muestras contaminadas, respecto al total de muestras tomadas para cada superficie de trabajo y tiempo de muestreo se resume en las siguientes figuras.

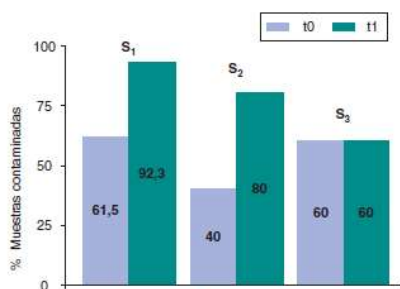


Figura 2: Contaminación por 5-fluorouracilo; porcentaje de controles positivos por superficie. S1: CSB; S2: antecámara; S3: sala de administración.



Figura 3: Contaminación por gemcitabina; porcentaje de controles positivos por superficie. S1: CSB; S2: antecámara; S3: sala de administración.

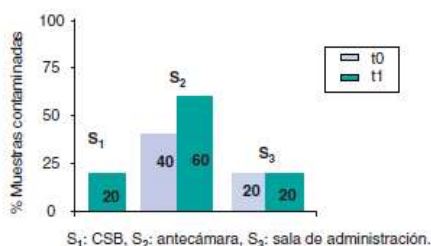


Figura 4: Contaminación por ciclofosfamida; porcentaje de controles positivos por superficie. S1: CSB; S2: antecámara; S3: sala de administración.

Este estudio confirma la existencia de contaminación en superficies de trabajo durante el manejo citotóxicos en el servicio de farmacia y hospital de día de un hospital.

El tipo de agente citotóxico implicado en la preparación es una variable importante ya que se observa que a pesar de que el número de preparaciones y tiempo de exposición fue mayor para 5-fluorouracilo que para gemcitabina y ciclofosfamida, la gemcitabina presentó valores más elevados de masa media.

Aunque todos estos resultados pueden ser difíciles de comparar a los obtenidos en otros estudios por la variabilidad en la metodología empleada en su medida, por la toma de muestras o por la cantidad y variedad de agentes citotóxicos, lo cierto es, que son muy

similares a los expuestos anteriormente en estudios específicos de complejos de platino. (19).

Algunos de los estudios revisados valoran el uso de sistemas cerrados para reducir la contaminación superficial y/o en fluidos biológicos del personal sanitario.

Para prevenir los posibles efectos nocivos de la inadecuada manipulación de citotóxicos se debe aplicar un sistema de trabajo apropiado y se deben adoptar ciertas medidas para hacer frente a cualquier situación en la que estén implicados estos medicamentos. Además, la centralización de estos procesos en el Servicio de Farmacia garantiza una mayor seguridad para el trabajador y para el medio ambiente, reduciendo al máximo el riesgo de exposición. (20)

Uno de los orígenes más habituales de la contaminación ambiental por citostáticos, tanto en la reconstitución como en la administración, es la utilización de jeringas cuyas agujas generan un aerosol en el momento de la manipulación que puede ser un riesgo en la contaminación por citotóxicos. Por tanto, para evitar este tipo de exposición se recomienda utilizar los sistemas cerrados que son dispositivos cerrados de transferencia de fármacos que no permiten la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de sustancias peligrosas fuera del mismo. (20)

En la figura 5 se muestra el ejemplo de un punzón universal que se puede acoplar a todos los viales y además cumple con los siguientes criterios: hermético, anti-goteo y previene la contaminación microbiológica.

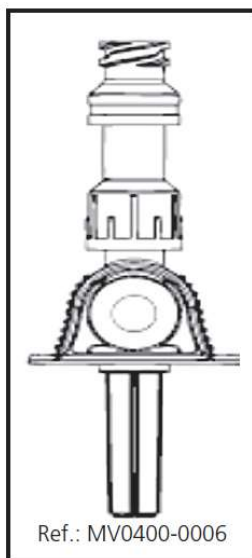


Figura 5: sistema cerrado de transferencia de fármacos.

En España estos dispositivos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009, y clasificados en la clase IIa7. Por su parte, la exposición laboral a fármacos citostáticos se encuentra dentro del ámbito 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. (21)

En una línea de trabajo futuro, se podrán realizar estudios de contaminación ambiental y de superficies de trabajo para valorar si en los Servicios de Farmacia, también se ha conseguido disminuir la contaminación tras la implantación de estos sistemas cerrados.

En la nota técnica NTP 740 se relacionan los estudios más importantes sobre contaminación por compuestos citostáticos. (13)

- Concentraciones en aire

La presencia en el aire de contaminación es la primera causa directa de exposición por vía inhalatoria. En este sentido se han detectado concentraciones en aire que oscilan entre $<1-195 \text{ ng/m}^3$ y $<30-104 \text{ ng/m}^3$ pero unas correctas prácticas de trabajo como las que se han comentado anteriormente deben llevar a no determinar nunca concentraciones en aire por encima del límite de detección.

- Concentraciones en suelos, superficies de trabajo y guantes

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. Como este trabajo se centra en los complejos de platino, los niveles de concentraciones de los mismos se encuentran entre 10 y $40,1 \text{ ng/cm}^2$. La utilización de guantes está normalizada en el manejo de citostáticos ya que nunca debe haber contacto directo con estos. Por ello, los guantes no deberían presentar contaminación, excepto en contactos accidentales por salpicaduras, vertidos o evaporaciones formadas. El resultado de los niveles de platino encontrados varía entre menos de 1 ng y 36 μg .

- Concentraciones en superficies de recipientes (viales)

Los estudios llevados a cabo para determinar la presencia del citostático en la parte exterior del envase tienen una especial relevancia y aunque en muchos casos las cantidades determinadas son muy pequeñas, este problema debería ser evitado por los fabricantes de manera radical. Este hecho implica un imprescindible lavado, previo a su

manipulación, de los frascos, pero también deben considerarse todas las medidas necesarias de protección a lo largo de toda la cadena de envasado, transporte y almacenamiento.

- Control biológico de la exposición

El control biológico de la exposición es una parte fundamental en todo este proceso y la voz de alarma en cuanto a la constatación de una posible exposición a agentes biológicos por parte del personal encargado de su administración se basó en la determinación de mutagenicidad urinaria descrita en la NTP-163. (22)

Por último, cabe destacar la importancia de los métodos analíticos en la valoración de la contaminación por citotóxicos de platino ya que es una parte fundamental del proceso. La utilización de técnicas analíticas como el ICP-MS o el HPLC ha permitido analizar de manera directa muestras de aire, suelo, superficies y material de protección.

CONCLUSIONES:

- La contaminación en el lugar de trabajo con fármacos citotóxicos aún está presente. Además, como los pacientes deben ser considerados una fuente potencial de contaminación, esta es difícil de evitar.
- Sigue existiendo la necesidad de investigar las fuentes de contaminación, incluso cuando se usan medidas de protección y seguridad preparar fármacos citotóxicos.
- Existen métodos desarrollados y validados como la ICP-MS ultra sensible que es muy fiable para la determinación de la contaminación por citotóxicos de platino en las muestras recogidas en diversas superficies.
- La utilización de sistemas cerrados reduce considerablemente la contaminación por citostáticos del personal que maneja los mismos
- La presión negativa no es una medida que garantice la seguridad del personal sanitario y por tanto es necesario 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 debe 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. Lancharro PM, de 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 Agosto: 40(6):604-62.
2. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Elsevier Domya, Farmacia Hospitalaria*. 2012 Sept–Oct: 36(5):368-373.
3. Falck K, Grohn, P, Sorsa, M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR, 1979. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979 Jun 9;1(8128):1250-1.
4. Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res* 1982;42(11):4792-6.
5. 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.
6. Cajaraville, G. and Tamés, M.J, Guía de manejo de medicamentos citostáticos. San Sebastián: Pfizer Oncología. 2004
7. Occupational Safety and Health Administration OSHA Technical Manual [consultado 2 Oct. 2017]. Disponible en: http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_toc.html
8. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings [consultado 2 Oct. 2017]. Disponible en: <http://www.exposurecontrol.nl/publications/NIOSH2004.pdf>.
9. ASHP. Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;59:1648---68.

10. 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
11. 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
12. 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
13. 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.
14. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, BAXTER PJ. Exposure to Antineoplastic Drugs in Two UK Hospital Pharmacy Units, The Annals of Occupational Hygiene, Volume 49, Issue 7, Pages 603–610. 2005
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. Kopp 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 Jan;86(1):47-55.
17. 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.

18. Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014 Nov;186(11):7807-18.
19. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres N.V. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farmacia Hospitalaria.* 2012 Sept–Oct: 36(5):368-373.
20. María Forte Pérez-Minayo¹, Eva Castillo Bazán², Marta Hernández Segurado², María Ángeles Arias Moya², Paloma Pelegrín Torres¹ and Francisco Javier Bécares Martínez³. Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia. *Farmacia Hospitalaria.* 2016;40(2):102-117
21. Real 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.
22. Instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo NTP 163: Exposición laboral a compuestos citostáticos. Colección Notas Técnicas de Prevención. M^o de Trabajo y Asuntos Sociales. INSHT Madrid, 1986.