

NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario

Exposition professionnelle aux composés cytostatiques dans le milieu sanitaire
Health care workers occupational exposure to cytostatic drugs

Vigencia	Actualizada por NTP	Observaciones
Válida		Actualiza NTP 163
ANÁLISIS		
Criterios legales		Criterios técnicos
Derogados:	Vigentes:	Desfasados: Operativos: SI

Redactores:

Xavier Guardino Solá
Dr. en Ciencias Químicas

M^a Gracia Rosell Farrás
Ingeniero Técnico Químico

Míriam Galisteo Manzanares
Lda. en Farmacia

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

Esta Nota Técnica de Prevención actualiza y amplía la anterior Nota Técnica sobre Exposición laboral a compuestos citostáticos (NTP 163), en la que se recogía la información preventiva disponible en aquel momento sobre este tipo de productos. Se comentan los principales aspectos a considerar en la manipulación de compuestos citostáticos en el ámbito sanitario, tanto en centros hospitalarios como en centros de atención primaria, en los que, aunque se dispone de equipos adecuados, guías y protocolos, no siempre se consiguen los resultados esperados.

Introducción

Los citostáticos son sustancias citotóxicas diseñadas y utilizadas para causar disfunción celular, inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo y el bloqueo de la división y la reproducción celular, por lo que se utilizan preferentemente (aunque no exclusivamente) en el tratamiento farmacológico de enfermedades neoplásicas (quimioterapia). Debido a su mecanismo de acción a nivel celular, pueden provocar efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos. En la Tabla 1 se recoge un listado no exhaustivo de los principales citostáticos, incluyendo su modo de acción y su clasificación según la IARC (International Agency for Research on Cancer). La no clasificación como cancerígenos por la IARC no implica directamente que no presenten este efecto, muchas veces reconocido por organismos científicos de distintos países, ya que dicho organismo no los ha evaluados todos. También se han incluido otros compuestos cuya actividad no es específicamente citostática, pero que están relacionados con procedimientos de quimioterapia.

Aunque existen numerosos protocolos de actuación y manuales de procedimiento y en los últimos años han mejorado de manera importante las medidas preventivas y de protección, basadas a menudo en innovaciones tecnológicas, se ha podido constatar la presencia de citostáticos en superficies de trabajo, en el aire o en la orina de personas supuestamente expuestas. En las tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen los resultados de los principales trabajos publicados relacionados en la bibliografía.

Todo ello, añadido a los continuos avances terapéuticos, a la aparición de nuevos tipos de productos y a nuevas aplicaciones de productos ya existentes, así como la administración de citostáticos fuera de hospitales, ha llevado a la redacción de la presente Nota Técnica, en la que se pretende dar una visión amplia de las principales medidas preventivas a aplicar con el fin de evitar la exposición a citostáticos en el ámbito sanitario. Sin embargo, en el caso de centros de dimensiones reducidas o que no dispongan de los medios necesarios para garantizar la protección de los trabajadores, se aconseja la obtención de dichos medicamentos ya preparados y a punto para su administración, reduciendo al máximo su manipulación o proceso de reconstitución. Por otro lado, la aparición de nuevos tipos de preparaciones en forma de comprimidos y cápsulas para autoadministración elimina en la práctica el problema de la exposición profesional a estos productos en el ámbito sanitario.

Se recomienda consultar el libro Manipulación de productos citostáticos, publicado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, en el que se recogen los aspectos preventivos a considerar en las distintas etapas del manejo de este tipo de productos.

Exposición laboral a compuestos citostáticos

Se ha demostrado que las dosis terapéuticas de compuestos citostáticos pueden producir efectos claramente nocivos en la salud de los pacientes. Sin embargo, es más difícil establecer los posibles efectos adversos que pueda causar la exposición profesional crónica a bajos niveles de concentración de compuestos citostáticos. Téngase en cuenta que los efectos pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años (o generaciones) de exposición continuada. Pero aun en ausencia de datos epidemiológicos, la toxicidad de los agentes citostáticos obliga a tomar precauciones para minimizar sistemáticamente la exposición a los mismos.

El Real Decreto 665/1997 sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición laboral a cancerígenos es de aplicación en el caso de los compuestos citostáticos, puesto que el potencial mutagénico y carcinogénico de muchos de los agentes neoplásicos está perfectamente establecido, como ya se ha comentado, y así hay que considerarlos desde el punto de vista de la gestión de riesgos laborales. Para aquéllos cuyo carácter carcinogénico o mutagénico no esté establecido, les será de aplicación el RD 374/2001 sobre los riesgos de los agentes químicos durante el trabajo. Desde el punto de vista de su utilización sanitaria (que no de su fabricación) los citostáticos no se identifican ni etiquetan bajo los criterios del RD 363/1995 lo que puede conllevar una infravaloración del riesgo asociado a su manipulación.

De la misma forma, tal y como se ha comentado anteriormente, no toda la medicación utilizada en la actualidad en los tratamientos antineoplásicos es de tipo citostático, puesto que también se emplean medicamentos de tipo hormonal o inmunológico, por lo que no todos los residuos generados son cancerígenos y, por lo tanto, no deberían ser tratados del mismo modo. La exposición a citostáticos en el ámbito sanitario no implica exclusivamente al personal sanitario (áreas de preparación de citostáticos -farmacia- y de administración -enfermería) sino que también puede afectar al personal de suministro, recepción y almacenamiento, transporte, laboratorio y tratamiento de residuos, así como personal auxiliar y de la limpieza, por contacto con excretas de pacientes sometidos a quimioterapia o en caso de accidentes (vertidos, salpicaduras o punciones).

Tabla 1
Clasificación de los principales compuestos citostáticos y productos relacionados

Nº CAS	Nombre	Modo de acción	Clasificación IARC
50-76-0	Actinomicina	Antibiótico	3
25316-40-9	Adriamicina	Antibiótico	2A
110942-02-4	Aldesleukina	Inmunosupresor	
216503-57-0	Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal	
645-05-6	Altretamina	Inhibidor crecimiento celular	
125-84-8	Aminoglutetimida	Inhibidor de aromataza	
51264-14-3	Amsacrina	Inhibidor de la topoisomerasa	2B
120511-73-1	Anastrozol	Inhibidor de aromataza	
9015-68-3	Asparaginasa	Inhibidor de asparagina	
320-67-2	Azacitidina	Antimetabolito	2A
115-02-6	Azaserina	Antimetabolito	2B
446-86-6	Azatioprina	Inmunosupresor	1
216974-75-3	Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal	
153559-49-0	Bexaroteno	Inhibidor crecimiento celular	
90357-06-5	Bicalutamida	Antiandrógeno	
11056-06-7	Bleomicina	Antibiótico	2B
67763-87-5	Bleomicina HCl	Antibiótico	2B
9041-93-4	Bleomicina Sulfato	Antibiótico	2B
179324-69-7	Bortezomib	Inhibidor del proteasoma	
57982-77-1	Buserelina	Inhibidor de gonadotropina	
55-98-1	Busulfán	Agente alquilante	1
154361-50-9	Capecitabina	Antimetabolito	
41575-94-4	Carboplatino	Agente alquilante	
154-93-8	Carmustina	Agente alquilante	2A
205923-56-4	Cetuximab	Anticuerpo monoclonal	
50-18-0	Ciclofosfamida anhidra	Agente alquilante	1
6055-19-2	Ciclofosfamida monhidrato	Agente alquilante	1
59865-13-3	Ciclosporina	Inmunosupresor	
15663-27-1	Cisplatino	Agente alquilante	2A

147-94-4	Citarabina	Inhibidor crecimiento celular		
4291-63-8	Cladribina	(*)		
4291-63-8	Cladribina	Inmunosupresor		
305-03-3	Clorambucilo	Agente alquilante	1	
56-75-7	Cloranfenicol	Antibiótico		
494-03-1	Clornafacina	Agente alquilante	1	
126-85-2	Clorometina-n-óxido	Agente alquilante	2B	
54749-90-5	Clorozotocina	Agente alquilante	2A	
4342-03-4	Dacarbacina	Agente alquilante	2B	
20830-81-3	Daunomicina	Agente alquilante	2B	
23541-50-6	Daunorubicina HCl	Inhibidor crecimiento celular		
173146-27-5	Denileukina	Inhibidor crecimiento celular		
56-53-1	Dietilestilbestrol	Hormonal	1	
114977-28-5	Docetaxel	Inhibidor crecimiento celular		
23214-92-8	Doxorubicina	Inhibidor crecimiento celular		
56420-45-2	Epirubicina	Antibiótico		
56390-09-1	Epirubicina HCl	Antibiótico		
183321-74-6	Erlotinib	Inhibidor de la tirosina quinasa		
2998-57-4	Estramustina	Agente alquilante		
18883-66-4	Estreptozotocina	Antimetabolito	2B	
1954-28-5	Etoglucido	Agente alquilante	3	
33419-42-0	Etopósido	Inhibidor de la topoisomerasa	2A	
117091-64-2	Etopósido	Inhibidor de la topoisomerasa	2A	
	Fosfato			
	Etopósido +			
	Cis-platino +			1
	Bleomicina			
107868-30-4	Exemestano	Hormonal		
50-91-9	Floxuridina	Inhibidor crecimiento celular		
75607-67-9	Fludarabina	Inhibidor crecimiento celular		
51-21-8	5-Fluorouracilo	Antimetabolito	3	
13311-84-7	Flutamida	Hormonal		
50-28-2	Fulvestrant	Hormonal		
82410-32-0	Ganciclovir	Antiviral		
184475-35-2	Gefitinib	Inhibidor de la tirosina quinasa		
122111-03-9	Gemcitabina	Inhibidor crecimiento celular		
220578-59-6	Gemtuzumab	Anticuerpo monoclonal		
70280-59-0	Goserelina	r.. Agonista		
127-07-1	Hidroxiurea	Antimetabolito	3	
206181-63-7	Ibritumomab tiuxetan	Anticuerpo monoclonal		
58957-92-9	Idarubicina	Antibiótico		
3778-73-2	Ifosfamida	Agente alquilante	3	
152459-95-5	Imatinib	Inhibidor crecimiento celular		
220127-57-1	Imatinib mesilato	Inhibidor crecimiento celular		
76543-88-9	Interferon alfa-2a	Inhibidor crecimiento celular		
99210-65-8	Interferon alfa-2b	Inhibidor crecimiento celular		
74899-72-2	Interferon alfa-n1	Inhibidor crecimiento celular		

(**) 9008-11-1	Interferon alfa-n3	Inhibidor crecimiento celular	
97682-44-5	Irinotecan	Inhibidor de la topoisomerasa I	
75706-12-6	Leflunomida	Inhibidor crecimiento celular	
112809-51-5	Letrozol	Inhibidor de la aromatasa	
74381-53	Leuprorelina Acetato (Leuprolida)	Hormonal	
13010-47-4	Lomustina	Agente alquilante	2A
50264-69-2	Lonidamida	Inhibidor crecimiento celular	
576-68-1	Manomustina	Agente alquilante	3
551-74-6	Manomustina HCl	Agente alquilante	3
51-75-2	Mecloretamina	Agente alquilante	2A
55-86-7	Mecloretamina HCl	Agente alquilante	2A
13045-94-8	Medfalan	Agente alquilante	3
520-85-4	Medroxiprogesterona	Hormonal	
595-33-5	Megestrol acetato	Hormonal	
148-82-3	Melfalán	Agente alquilante	1
50-44-2	Mercaptopurina anhidra	Inhibidor crecimiento celular	3
6112-76-1	Mercaptopurina monohidrato	Inhibidor crecimiento celular	
59-05-2	Metotrexato	Antimetabolito	3
531-76-0	Merfalan	Agente alquilante	2B
24280-93-1	Micofenolato	Inmunosupresor	
50-07-7	Mitomicina C	Agente alquilante	2B
53-19-0	Mitotano	Inhibidor crecimiento celular	
65271-80-9	Mitoxantron	Inhibidor de la topoisomerasa	2B
70476-82-3	Mitoxantron diHCl	Inhibidor crecimiento celular	2B
302-70-5	Óxido de mecloretamina HCl	Agente alquilante	2B
66-75-1	Mostaza Uracilo	Agente alquilante	2B
63612-50-0	Nilutamida	Hormonal	
61825-94-3	Oxaliplatino	Inhibidor crecimiento celular	
33069-62-4	Paclitaxel	Inhibidor de microtúbulos	
130167-69-0	Pegaspargasa	Inhibidor crecimiento celular	
150399-23-8	Pemetrexed	Inhibidor crecimiento celular	
140-64-7	Pentamidina	Antibiótico	
53910-25-1	Pentostatín	Antimetabolito	
54-91-1	Pipobroman	Agente alquilante	
18378-89-7	Plicamicina	Inhibidor crecimiento celular	
29069-24-7	Prednimustina	Agente alquilante	3
366-70-1	Procarbacin HCl	Agente alquilante	2A
112887-68-0	Raltitrexed	Inhibidor de timidilato sintasa	
36791-04-5	Ribavirina	Antiviral	
174722-31-7	Rituximab	Anticuerpo monoclonal	
13909-09-6	Semustina	Agente alquilante	1
53123-88-9	Sirolimus	Inhibidor crecimiento celular	
104987-11-3	Tacrolimus	Inmunosupresor	
10540-29-1	Tamoxifeno	Antiestrógeno	1
85622-93-1	Temozolomida	Agente alquilante	
29767-20-2	Teniposide	Inhibidor de la topoisomerasa	2A
968-93-4	Testolactona	Inhibidor crecimiento celular	

58-22-1	Testosterona	Hormonal	2A
51-18-3	Tetramina	Agente alquilante	3
154-42-7	Tioguanina	Inhibidor crecimiento celular	
52-24-4	Tiotepa	Agente alquilante	1
123948-87-8	Topotecan	Inhibidor de la topoisomerasa	
119413-54-6	Topotecan HCl	Inhibidor de la topoisomerasa	
89778-26-7	Toremifeno	Hormonal	
89778-27-8	Toremifeno citrato	Hormonal	
192391-48-3	Tositumomab	Anticuerpo monoclonal	
180288-69-1	Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal	
299-75-2	Treosulfán	Agente alquilante	1
68-76-8	Triaziquon	Agente alquilante	3
817-09-4	Triclorometina	Agente alquilante	2B
57773-63-4	Triptorelina	Hormonal	
66-75-1	Uramustina	Agente alquilante	2B
56124-62-0	Valrubicina	Inhibidor crecimiento celular	
143-67-9	Vinblastina sulfato	Inhibidor de los microtúbulos	3
2068-78-2	Vincristina sulfato	Inhibidor de los microtúbulos	3
53643-48-4	Vindesina	Inhibidor de los microtúbulos	
71486-22-1	Vinorelbina	Inhibidor crecimiento celular	

NOTAS:

En la lista se incluyen los compuestos citostáticos y relacionados obtenidos en una revisión sistemática de los tratamientos aplicados en quimioterapia en distintos países. Agentes de la lista, no clasificados como cancerígenos por la IARC, son considerados como tales por la legislación de algunos países como USA y Canadá. La no clasificación como cancerígeno en esta lista no implica necesariamente que no presente este carácter, sino que no consta su clasificación como tal según la Agencia. La inhibición del crecimiento celular puede tener lugar por distintos mecanismos.

(*) Inhibidor de la ribonucleotidoreductasa y ADN polimerasa α .

(**) El CAS 9008-11-1 se utiliza como número de registro genérico para el interferón alfa.

Cítostáticos en ambientes de trabajo y controles

En la bibliografía se relacionan los estudios más importantes sobre contaminación por compuestos citostáticos. En los comentarios siguientes no se incluyen los trabajos que aportan datos sobre contaminación en el interior de las Cabinas de Seguridad Biológica (CSB), puesto que, en principio, por tratarse de un confinamiento primario, si se aplican las correctas medidas de prevención y buenas prácticas de trabajo no deben representar ningún riesgo para los trabajadores encargados de la reconstitución y preparación de los citostáticos.

En los resultados que se exponen a continuación, cuando se indica una determinación "<" (inferior a:), significa que no se ha detectado y el valor numérico es el límite de detección o cuantificación. Cuando en las tablas se indica "ND" (no detectado), significa que no se indica cuál es y no se aporta suficiente información para determinarlo.

Concentraciones en aire

La presencia en el aire ambiente de trabajo sería la primera causa directa de exposición por vía inhalatoria. En este sentido se han detectado concentraciones en aire que oscilan entre $<1-195 \text{ ng/m}^3$ [17] y $<30-10^4 \text{ ng/m}^3$ [21]. Es evidente que unas correctas prácticas de trabajo como las que se comentan más adelante 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. Se resumen en la tabla 2.

La utilización de guantes es una práctica normalizada en la preparación y utilización de citostáticos. Nunca debe haber contacto directo con los citostáticos, por lo que los guantes no deberían presentar contaminación, excepto en caso de contactos accidentales. Los estudios sobre su presencia en guantes, que se resumen en la tabla 3, presentan resultados muy variables, dado el factor de

aleatoriedad existente.

Tabla 2
Niveles de citostáticos en suelos y superficies de trabajo

Referencia	Citostático	ng/cm ²
7	Ciclofosfamida	<0,009-6,6
	Ifosfamida	<0,009-0,85
	5-Fluorouracilo	<1,8-88
	Metotrexato	<0,9-8,6
23	Platino	10-4-0,1
	Ciclofosfamida	ND-0,1
	Ifosfamida	ND-0,05
	Metotrexato	11-19 (superficie total)
14	Ciclofosfamida	ND-190
21	5-Fluorouracilo	<0,1-11
19	Ciclofosfamida	0,01

Tabla 3
Niveles de citostáticos en guantes (por par)

Referencia	Citostático	Cantidad
7	Ciclofosfamida	< 0,009 ng - 9 µg
	Ifosfamida	< 0,009 ng - 930 µg
	5-Fluorouracilo	< 1,8 ng - 359 µg
	Metotrexato	< 0.9 ng - 1,6 µg
23	Platino	< 1 ng - 36 µg
	Ciclofosfamida	ND-11.2
	Ifosfamida	ND - 1,8 µg
	Metotrexato	ND - 49.3 ng
22	Ciclofosfamida	< 80 ng - 9.6 µg
	5-Fluorouracilo	< 4 mg - 760 µg
	Metotrexato	<11 mg -1,9 mg
21	Ciclofosfamida	<0.1 mg - 21 µg
	5-Fluorouracilo	19 mg - 87 µg
	Metotrexato	<6 mg - 49 µg

Concentraciones en superficies de recipientes (viales)

La presencia de citostáticos en aire, superficies y guantes podría quedar justificada por salpicaduras, vertidos o, en pocos casos, evaporación del citostático; sin embargo, se trata de situaciones no habituales y, en la mayoría de casos estudiados, a pesar de haberse determinado su presencia de manera claramente cuantificable, no se había producido ningún hecho de estas características. Son por ello de especial relevancia los estudios llevados a cabo para determinar la presencia del citostático en la parte exterior del

envase. En la tabla 4 se resumen resultados presentados en distintos trabajos que muestran la presencia de citostáticos en la parte exterior de los recipientes de preparados provenientes de distintos fabricantes.

Aunque en muchos casos las cantidades determinadas son muy pequeñas, la constatación de este hecho, que debería ser evitado por los fabricantes de manera radical, explica la presencia de citostáticos en los casos comentados, erigiéndose en el único posible origen de la contaminación detectada si no se han producido situaciones anómalas. 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.

Tabla 4
Niveles en superficies de viales

Referencia	Citostático	ng/cm ²	
16	Viales	Cisplatino	0,2-99 (en total)
	Tapones	Cisplatino	0,6-21 (en total)
11	Viales	Etopósido	2,9-18,5
		5-Fluorouracilo	2,5-15,3
		Ifosfamida	0,1
		Ciclofosfamida	<0,1-0,1
		Doxorubicina	<0,1-0,2
	Envase exterior	5-Fluorouracilo	0,5
		Etopósido	ND
15	Viales	Carboplatino	7-251 (en total)
		Cisplatino	ND-9 (en total)
		Ciclofosfamida	ND-39 (en total)
		Ifosfamida	ND-344 (en total)
		Metotrexato	ND-18 (en total)
12	Envase exterior	Ciclofosfamida	0,5-3,2 (en total)
		Ifosfamida	ND-10 (en total)
	Viales	Ciclofosfamida	13-19 (en total)
		Ifosfamida	1,6-24 (en total)
20	Viales	Ciclofosfamida	0,5-2,89
19	Viales	Ciclofosfamida	0,004-0,1
	Tapones		<0,001-0,5
	Envase exterior		<0,001

Control biológico de la exposición

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 (ver la NTP-163). A este estudio siguieron otros en la misma línea y también sobre la presencia de citostáticos o sus metabolitos en orina de trabajadores expuestos. En la tabla 5 se presenta un resumen de los resultados obtenidos en los principales trabajos en este campo.

Tabla 5
Niveles de citostáticos detectados en orina.

Referencia	Citostático	Orina
10	Ciclofosfamida	ND - 2.5 mg/24h
21	5- Fluorouracilo	ND - 0.5 mg/12h
22	Ciclofosfamida	ND - 19.4 mg/24h
9	Ciclofosfamida	ND - 38,23 mg/24h
	Ifosfamida	ND - 12.74 mg/24h
17	Ciclofosfamida	ND - 0.76 mg/l
	Ifosfamida	ND - 1.90 mg/l

	Doxorubicina	ND - 127 ng/l
	Epirubicina	ND - 182 ng/l

Medidas de prevención y protección

En la manipulación de citostáticos, al igual que en otras actividades del ámbito sanitario, hay que considerar tanto los aspectos de protección del producto (asepsia) como la minimización de los riesgos que afectan tanto al personal manipulador, como al enfermo y al medio.

En el caso de la exposición laboral, la combinación de instalaciones técnicas adecuadas (protección colectiva) con equipos protectores personales (ropa y equipos de protección individual) es la mejor forma de protección frente a diferentes posibilidades de contaminación. Además, debe reducirse al máximo el número de personas que manejan citostáticos, mediante medidas organizativas y el abastecimiento con soluciones ya listas para su administración que requieran la menor manipulación posible.

A continuación se presentan de manera resumida una serie de recomendaciones para el trabajo con citostáticos.

Recomendaciones generales

En las áreas de trabajo donde pueda haber exposición a citostáticos:

- No se permitirá comer, beber, masticar chicle ni al macenar alimentos
- Cuando se trabaje con CSB se evitarán las corrientes de aire y los movimientos bruscos en las áreas que puedan provocar turbulencias y alterar el flujo laminar de la cabina.
- El personal no utilizará maquillaje ni otros productos cosméticos que puedan provocar una exposición prolongada en caso de contaminación.
- Los guantes deben gestionarse correctamente. Debe evitarse su contacto con áreas susceptibles de ser contaminadas y en particular con la cara.

Recepción y almacenamiento

En los pedidos que incluyan citostáticos:

- El contenedor debe indicar la naturaleza de su contenido citotóxico e incorporar instrucciones sobre precauciones y medidas a adoptar en caso de accidente.
- Se debe disponer de un protocolo en el que se contemple el uso obligatorio de guantes y otros medios de protección que se consideren necesarios, así como el lugar específico destinado al almacenamiento del producto y el procedimiento de actuación en caso de rotura o vertido.

Preparación y reconstitución

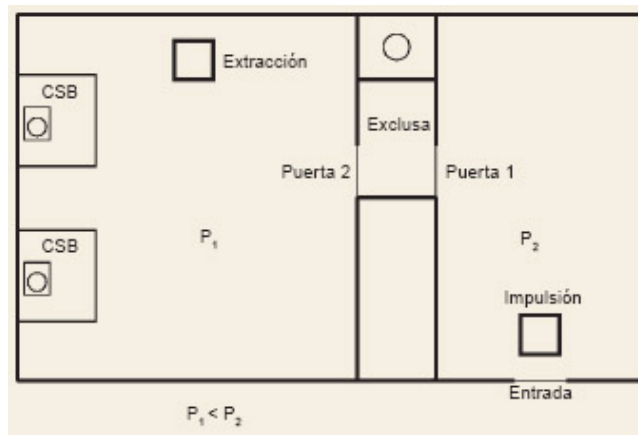
La preparación debe realizarse conforme a las instrucciones de uso del suministrador, exclusivamente por personal cualificado y teniendo en cuenta la forma farmacéutica con la que se presenta el citostático.

Área de trabajo

El acceso será restringido al personal autorizado. Constará de al menos dos zonas bien diferenciadas, conectadas entre sí por una zona de paso:

1. Una antesala destinada al almacenamiento y acondicionamiento del material.
2. Una zona de paso, de transferencia de materiales y personas, que actúa de barrera frente a la contaminación (exclusa). En la zona de paso, el personal debe colocarse el material de protección cuando vaya a entrar en la zona de preparación y retirárselo cuando circule hacia la antesala. Dispondrá de mecanismos que impidan la apertura simultánea de las 2 puertas de la zona de paso (ver fig. 1).

Figura 1
Esquema de una sala de preparación de citostáticos, con las tres zonas diferenciadas

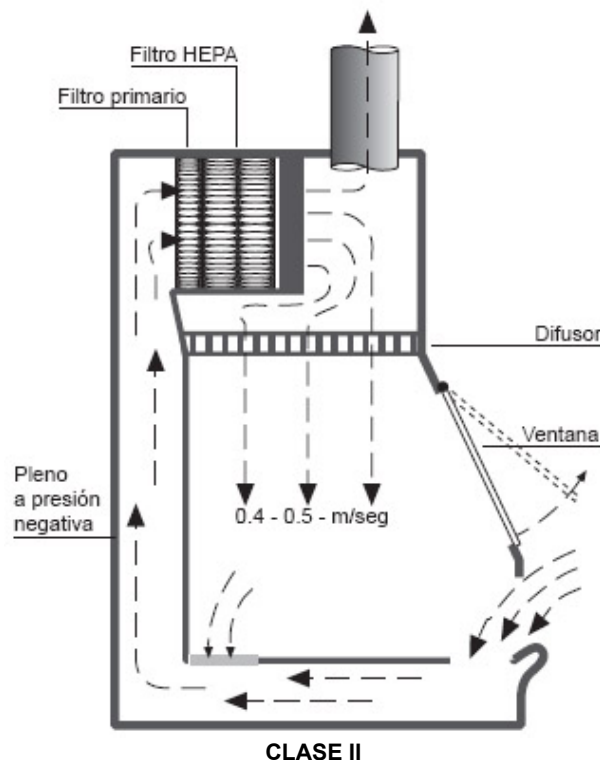


Si tiene la consideración de "zona limpia", como suele ser habitual, es necesario que el aire de impulsión pase a través de un filtro HEPA. La circulación del aire deberá ser de la zona de exigencia de limpieza más elevada a la zona de menor exigencia y para ello habrá una diferencia de presión entre salas de diferente clasificación con las puertas cerradas de 10 Pa. El control de la dirección de los flujos de aire se puede visualizar mediante tubos generadores de humo. Las características y requisitos de cada una de las áreas (tipos de materiales, mobiliario, calidad y flujos de aire, limpieza, situación, etc.) vienen especificados en distintos documentos y guías.

Preparación o reconstitución

La preparación propiamente dicha se suele llevar a cabo en CSB Clase II tipo B1 (30% aire circulante y 70% aire exterior) de flujo laminar vertical que deberán estar certificadas y cumplir los estándares internacionales (véase la Figura 2 y también la NTP-233, en especial el cuadro 1). Con ello se evita la contaminación del producto y se asegura al mismo tiempo la protección del personal. Las cabinas deberán estar en funcionamiento permanente y deberán ser revisadas periódicamente por personal cualificado de acuerdo con las indicaciones del fabricante y las normas establecidas. Dado que estas cabinas están pensadas originariamente como protección frente al riesgo biológico los filtros no son eficaces frente a vapores, lo que debe tenerse presente.

Figura 2
Cabina de seguridad biológica de clase II



Existen en el mercado distintos dispositivos encaminados a lograr una manipulación de los citostáticos (y de otros medicamentos cuando sea el caso), totalmente estanca, tanto en el proceso de reconstitución como de aplicación. Por lo que hace referencia a la reconstitución, cabe insistir en el hecho de que trabajando correctamente en CSB debe quedar garantizada la ausencia de contaminación en el exterior de la misma. Es en el proceso de aplicación, o en aquellas manipulaciones en las que el uso de CSB no es posible, cuando estos equipos "estancos" adquieren relevancia preventiva.

Transporte

El transporte de los citostáticos preparados hasta el lugar de administración se llevará a cabo a través de un circuito independiente, en envases impermeables, irrompibles y de fácil limpieza. Se utilizarán contenedores claramente etiquetados para indicar que contienen

citostáticos y que sean rígidos, para prevenir las roturas accidentales por golpes o caídas.

Administración

El procedimiento de administración debe considerar tanto los aspectos de protección ambiental y del manipulador, como la seguridad del paciente.

Es conveniente que los citostáticos lleguen ya preparados requiriendo la mínima manipulación posible. En aquellas áreas de administración en que se proceda también a su preparación o reconstitución les será de aplicación lo expuesto en el apartado correspondiente

El personal que lleva a cabo la administración debe estar instruido en el manejo de citostáticos e informado sus efectos tóxicos. Debe ir provisto de bata y guantes análogos a los de la preparación.

Todas las jeringas y equipos de administración conteniendo citostáticos para administración tipo bolus deben haber sido purgados durante la preparación y antes de adicionar el compuesto.

Se recomienda la aplicación de sistemas cerrados de administración, con varios puntos de conexión y jeringas *luer-lock*. Esta labor se tiene que llevar a cabo en la preparación, para que no sea necesario realizar ninguna conexión o desconexión durante la administración.

Evitar las extravasaciones siguiendo una técnica de administración adecuada. Para perforar una solución preparada protegerse con una gasa y algodón.

Disponer, bajo la vía de administración, un paño absorbente por su cara superior e impermeable por la inferior, con objeto de evitar que se contamine la ropa de cama o el sillón de administración, si se produce algún derrame. Si fuera necesario partir comprimidos, debería hacerse en bolsas de plástico o cualquier otro sistema que evite la exposición a partículas. Tras la administración, no extraer los sistemas de infusión de los frascos sino eliminarlos juntos. Todo el material contaminado durante el proceso de aplicación (gasas, algodones, paños, etc.) se tratará como un residuo. Los residuos generados en la administración deben disponerse en los contenedores cerrados identificados adecuadamente.

Características y utilización de los equipos de protección de uso obligatorio

Guantes

Ningún material es completamente impermeable a todos los citostáticos. Debido a su distinta composición química sus características de permeabilidad son específicas para cada uno de ellos o para cada familia. Se recomienda utilizar los guantes de látex con un espesor mínimo de 0,3 mm y exentos de talco. Si no es posible, se emplearán guantes quirúrgicos de látex. Algunos protocolos recomiendan también usar 2 pares de guantes, o guantes de doble capa con indicador de humedad. Se recomienda cambiarlos cada 20-30 minutos y siempre que se contaminen o se rompan. Con citostáticos muy lipofílicos se cambiarán inmediatamente después de la preparación.

Bata

Desechable y con abertura trasera, puños elásticos e impermeable en la zona delantera y en las mangas

Gorro

Su uso es obligatorio por ser un requisito de las salas «limpias» (zona de preparación y zona de paso)

Mascarilla

Es imprescindible en caso de no poder trabajar en CSB o cuando se dispone de una clase II tipo A. Las de tipo quirúrgico no protegen frente a los aerosoles de citostáticos por lo que es necesario recurrir a las que cumplan la norma MT 9 y la CEN P3 (FFP3). La protección de estas mascarillas frente a los vapores es cuestionable.

Gafas con protección lateral

Sólo son necesarias para protegerse en el tratamiento de derrames fuera de la CSB y en la administración de citostáticos cuando exista un riesgo razonable de salpicadura.

Calzas o calzado específico para la sala de preparación

Es también un requisito de las salas «limpias». Con ello se limita además la salida de posible contaminación hacia zonas externas. En el caso de que se utilice calzado específico éste debe ser lavable y esterilizable, y deberá establecerse una sistemática de limpieza periódica.

Residuos

Se consideran residuos citostáticos los siguientes.

- Los restos de medicamentos citostáticos generados en la preparación y administración.
- El material utilizado en la preparación y administración (aguja, jeringas, frascos, bolsas y sistemas de infusión).
- El material de protección de los manipuladores (ropa protectora desechable, guantes y mascarillas).
- El material utilizado en la limpieza de las zonas donde se lleva a cabo la manipulación, especialmente la preparación y administración.
- El material procedente del tratamiento de derrames accidentales.

Así como en la Ley 10/1998 de Residuos no se abordan los residuos citostáticos de forma específica, ni los requisitos para su gestión dentro y fuera de los centros productores, las diferentes Comunidades Autónomas han publicado normativas relativas al tratamiento de los residuos sanitarios en las que sí se tienen en cuenta este tipo de residuos que se clasifican como *residuos especiales del grupo IV* y que están sujetos a requerimientos especiales desde el punto de vista higiénico y medioambiental, tanto dentro como fuera del centro generador.

Gestión de residuos citostáticos

Para la eliminación de los residuos citostáticos, se requieren contenedores rígidos específicos para el material cortante y/o punzante, que una vez llenos se depositarán en contenedores de mayor volumen, preferiblemente rígidos y con cierre hermético. Todos estarán perfectamente identificados. Se procederá de la manera siguiente.

- Los contenedores nunca se situarán en lugares de paso dentro de las unidades y se retirarán cada 12-24 horas.
- El almacenamiento final se hará de forma independiente del resto de residuos, en lugar ventilado y a ser posible refrigerado. El tiempo máximo varía en función de la temperatura, pero a temperatura ambiente nunca será superior a 72 horas.
- Durante todo el proceso de recogida y traslado de las bolsas y contenedores, es necesario que se asegure el mínimo contacto del personal con el contenido de estos recipientes, por lo que se deberá contar con los medios de protección adecuados.
- La eliminación de estos residuos se realizará mediante la recogida de los mismos por una empresa autorizada para ello y su posterior tratamiento, preferiblemente por incineración.
- Se desaconseja la inactivación química al ser un proceso complejo.

Excretas de los pacientes

La manipulación de excretas (básicamente orina y heces) de los pacientes constituye también una situación de riesgo para los trabajadores. Dicho riesgo está en función de la semivida del agente en el organismo (que puede depender de la vía y modo de administración) y de la vía principal de eliminación. En general, se suele recomendar el empleo de ropa y equipos de protección para su manipulación durante un periodo mínimo de 48 horas, aunque puede reducirse a 24 horas en algunos casos y ampliarse hasta a una semana en otros. Siempre se debe acudir a la información suministrada por el laboratorio fabricante del citostático. Son recomendaciones generales las siguientes.

- El personal deberá ir protegido con guantes y bata.
- Se recomienda su dilución con abundante agua antes de su eliminación por la canalización sanitaria.
- Cubrir el colchón de la cama del paciente con una funda.
- La lencería de estos pacientes, si es posible, será desechable. En caso contrario, es recomendable introducirla en unas bolsas para hacer un prelavado antes de juntarlo con el resto de la ropa. Marcar las bolsas.
- También se prestará atención a la manipulación de fluidos biológicos a la hora de la realización de determinaciones analíticas para estos pacientes.

Tratamiento de derrames y exposiciones accidentales

Es muy importante aplicar los métodos descritos anteriormente para prevenir los derrames: envases a prueba de rotura, purgado con soluciones limpias, uso de paños protectores en la preparación y la administración, transporte de las dosis en contenedores rígidos, etc. Con ello, la puesta en marcha del procedimiento de tratamiento de derrames será necesaria en pocas ocasiones.

Derrames

- Se protegerá con bata impermeable, calzas y 2 pares de guantes. En el caso de que el derrame se haya producido en el exterior de la CSB, se utilizará además mascarilla de protección respiratoria tipo FFP3.
- En el caso de que se trate de un derrame de gran volumen, se procederá a aislar la zona.
- Se empapará el derrame con celulosa o un paño absorbente (seco si se trata de líquidos y húmedo si es un polvo seco) antes de proceder a su limpieza. Si existen restos de cristales nunca se recogerán con la mano sino con la ayuda de unas pinzas (o cepillo) y un recogedor desechable.
- La superficie seca debe limpiarse después con celulosa empapada de alcohol 70%. Se lavará la zona tres veces con jabón aclarando finalmente con abundante agua, siempre de las zonas menos contaminadas a la más contaminada.
- Todos los residuos recogidos, así como el material empleado, se tratarán como material contaminado a la hora de su eliminación.

Dado que la actuación ante un derrame debe ser inmediata, se recomienda disponer de «equipos para control de derrames», cuya ubicación deber ser bien estudiada y comunicada al personal. Dichos equipos pueden contener los siguientes elementos:

- Procedimiento de tratamiento de derrames
- Bata impermeable

- Dos pares de guantes
 - Gafas desechables con protección lateral
 - Mascarilla FFP3
 - Calzas
 - Paños absorbentes en cantidad suficiente
 - Recogedor desechable y cepillo, o pinzas para recoger los fragmentos de vidrio.
 - Bolsas para los residuos citostáticos (rotuladas convenientemente)
- Señalización de peligro

Exposición accidental

Cuando se produzca una contaminación del equipo de protección, se retirará el mismo inmediatamente, y se procederá al lavado de la piel.

En caso de ingestión accidental, es necesario acudir inmediatamente al médico. En caso de contacto directo con la piel o mucosas se lavará inmediatamente con agua y jabón la zona afectada durante aproximadamente 10 minutos. En el caso de afectación ocular, se irrigará abundantemente con suero fisiológico. Consultar inmediatamente al médico.

Se debe realizar un seguimiento médico.

Gestión y organización del trabajo

La formación del personal que trabaja con citostáticos es un aspecto clave para evitar los riesgos ocupacionales y garantizar la seguridad del paciente al limitar los posibles errores de medicación. Por ello, se establecerá un programa de formación continuada que cubra aspectos como: riesgos potenciales de estos medicamentos, normas de manipulación, medidas de prevención y protección y actuación ante contaminaciones accidentales. Esta formación no implica solamente al personal de preparación y administración de citostáticos, sino también el encargado de almacenamiento, transporte y limpieza.

Aunque existen tecnología y medios organizativos que permiten trabajar con citostáticos con total seguridad, la mayoría de recomendaciones publicadas sobre manejo de citostáticos desaconsejan su manipulación a mujeres embarazadas, a las que planifiquen un embarazo a corto plazo, a madres en período de lactancia, madres de hijos con malformaciones congénitas o con historias de abortos espontáneos, personas con historias de alergias o tratamientos previos con citostáticos, radiaciones o ambos. Estas recomendaciones se basan en estudios que han establecido una relación entre exposición ocupacional frente a citostáticos y la aparición de malformaciones fetales, alteraciones menstruales, infertilidad y mutagenicidad urinaria. Aunque no se trata de estudios concluyentes, se recomienda informar adecuadamente al personal de la situación para que esté capacitado de realizar la elección, basándose en su situación concreta y dado el caso, ofrecerle un puesto de trabajo alternativo.

Debe tenerse en cuenta que se trata mayoritariamente de sustancias cancerígenas y/o mutágenas y que existe la correspondiente reglamentación a aplicar (RD 665/97). Por otra parte, desde el punto de vista de vigilancia de la salud, existe un Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos aprobado por la Comisión Delegada del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprobado en su reunión del 11 de noviembre de 2003.

Bibliografía

1. INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO
NTP 163: Exposición laboral a compuestos citostáticos. Colección Notas Técnicas de Prevención.
Mº de Trabajo y Asuntos Sociales. INSHT Madrid, 1986.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC): Cancer Databases.
<http://www.iarc.fr/ENG/Databases/index.php>
3. NIOSH.
Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings (2004).
National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, Oh, USA.
4. BAKER, E.S. Y CONNOR, T. H. (1996).
Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs.
Am. J. Health-Syst. Pharm. 53 (15):2713-2723.
5. BUEDO GARCÍA, J. Y LÓPEZ LÓPEZ, I. (2004)
Citostáticos en el hospital: manejo y precauciones.
<http://www.enfervalencia.org>.
6. CAJARAVILLE, G.YTAMÉS, M.J. (2004)
Guía de manejo de medicamentos citostáticos.
Instituto Oncológico San Sebastián. Pfizer Oncología.
7. CRAUSTE-MANCIET, S., SESSINK, P.J.M., FERRARI, S., JOMIER, J.-Y. Y BROSSARD, D. (2005).
Environmental Contamination with Cytotoxic Drugs in Healthcare Using Positive Air Pressure Isolators.
Ann. occup. Hyg. 49 (7): 619-628.
8. EITEL, A., SCHERRER, M. Y KÜMMERER, K. (2000).
Manejo de citostáticos. Instituto para Medicina Ambiental e Higiene en los Hospitales.
Bristol-Myers, S.A.
9. ENSSLIN, A. S., STOLL, Y., PETHRAN, A., PFALLER, A., ROMMELT H. Y FRUHMANN, G. (1994).

Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs.

Occup. Environ. Med. 51:229-233.

10. EVELO, C.T.A., BOS, R.P., PETERS, J.G.P.Y HENDERSON P.TH. (1986).
Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide.
Int. Arch. Occup. Environ. Health 58:151-155.
11. FAVIER, B., GILLES, L., ARDIET C. Y LATOUR, J.F (2003).
External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers.
J. Oncol. Pharm. Practice 9:15-20.
12. HEDMER, M., GEORIADI, A., RÅMME-BREMBERG, E., JONSSON, B.A.G., EKSBORG, S. (2005).
Surface contamination of Cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweeden.
Ann. Occup. Hyg. 49(7): 629-637.
13. HERAS COBO, CARLOS (1995).
Manejo de productos citostáticos.
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid.
14. KIFFMEYER, T.K., KUBE, C., OPIOLKA, S., SCHMIDT, K.G Y SESSINK, P.J.M. (2002).
Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety.
The Pharm. J. 268: 331-337.
15. MASON, H.J., MORTON, J., GARFITT, S.J., IQBAL, S., JONES, K. (2003).
Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy,
Ann. Occup. Hyg. 47(8): 681-685.
16. NYGREN, O., GUSTAVSSON, B., STROM, L., FRIBERG, A.(2002).
Cisplatin contamination observed on the Outside of drug vials.
Ann. Occup. Hyg. 46(6): 555-557
17. PETHRAN, A., SCHIERL, R., HAUFF, K., GRIMM, C.H. Y BOOS K.S. (2003).
Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations.
Int. Arch. of Occup. Environ. Health 76: 5-10.
18. REITLER, I. Y MOSSELMAN, CH. (2005).
Mesures de prévention au poste de préparation des cytostatiques.
Méd. Trav. Ergonom 42(2): 57-65
19. ROSELL FARRÁS M. G et al (2006).
Antineoplastic Exposure. Assesment and Safety Procedures in Health Care Settings. En Mondelo, P; Mattila, M.; Karwowski, W.; Hale, A.
"Proceedings of the Fourth International Conference on Occupational Risk Prevention" (2006) ISBN 84-933328-9-5.
20. SCHULZ, H., BIGELOW, S., DOBISH, R., CHAMBERS, C. R. (2005).
Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy perspective.
J. Oncol. Pharm. Practice 11: 101-109.
21. SESSINK, P.J.M., BOER, K.A., SCHEEFHALS, A.P.H., ANZION, R.B.M.Y BOS R.P. (1992).
Occupational exposure to antineoplastic agents at severa; departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers.
Int. Arch. Occup. Environ. Health 64:105-112.
22. SESSINK, P.J.M., VAN DE KERKHOF, M.C.A., ANZION, R.B.M., NOORDHOEK, J. Y BOS, R.P. (1994).
Environmental Contamination and Assessment of Exposure to Antineoplastic Agents by Determination of Cyclophosphamide in Urine of Exposed PharmacyTechnicians: Is Skin Absorption an Important Exposure Route?.
Arch. Environ Health 49 (3):165-169.
23. ZIEGLER, E., MASON, H.J. Y BAXTER, P.J. (2002).
Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards.
Occup. Environ. Med. 59: 608-612.