

PROTOCOLOS DE VIGILANCIA SANITARIA ESPECÍFICA

AGENTES CITOSTÁTICOS

**COMISION DE SALUD PÚBLICA
CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**



El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprueba el "Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos" en la reunión de su Comisión Delegada de 11 de noviembre de 2003.

COMISIÓN DE SALUD PÚBLICA

GRUPO DE TRABAJO DE SALUD LABORAL DE LA COMISIÓN DE SALUD PÚBLICA DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

COORDINACION DEL PROTOCOLO

XUNTA DE GALICIA. CONSELLERÍA DE SANIDAD DE LA DIRECCIÓN XERAL DE SAÚDE PÚBLICA

AUTORES

M^a Isabel González García. Servicio de Protección da Saúde fronte a Riscos específicos. Subdirección Xeral de programas de Saúde Pública. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia

GRUPO DE TRABAJO

Pilar Salvador Garrido. Servicio de Productos Sanitarios. SESGAS. Galicia.
M^a José Piñeiro Iglesias. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Centro Oncológico de Galicia.
D. Vicente Dominguez Hernández. Servicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario Juan Canalejo.
Miguel Martínez Losada. Centro de Seguridade e Saúde Laboral, A Coruña

GRUPO DE TRABAJO DE SALUD LABORAL

Montserrat García Gómez. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
Rosario Castañeda López. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
Liliana Artieda Pellejero. Instituto Navarro de Salud Laboral. Navarra.
Esther Busquets Bou. Consejería de Sanidad y Seguridad Social. Cataluña.
Rosa Maria Campos Acedo. Consejería de Sanidad y Consumo. Extremadura.
Rafael Castells Salvá. Consejería de Sanidad y Consumo. Islas Baleares.

Juan Carlos Coto Fernández. Instituto Vasco de Seguridad y Salud Laboral. País Vasco.

Mercedes Elvira Espinosa. Consejería de Sanidad. Castilla y León.

Eduardo Estaún Blasco. Consejería de Sanidad y Consumo. Canarias.

Valentín Esteban Buedo. Consejería de Sanidad. Valencia.

Fernando Galvañ Olivares. Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia.

Mariano Gallo Fernández. Instituto Navarro de Salud Laboral. Navarra.

Isabel González García. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Galicia.

Asunción Guzmán Fernández. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Asturias.

Nieves Martínez Arguisuelas. Consejería de Salud, Consumo y Servicios Sociales. Aragón.

Lourdes Miralles Martínez-Portillo. Consejería de Salud, y Servicios Sociales. La Rioja.

Alberto Montilla Sanchez de Navas. Consejería de Sanidad. Castilla - La Mancha.

Alfredo Rubio Sanz. Consejería de Salud. Andalucía

Marta Zimmermann Verdejo. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

Director General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo

José María Martín Moreno

Subdirector General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral

Francisco Marqués Marqués

PRESENTACIÓN

El presente volumen de **Agentes citostáticos**, pertenece a la serie “Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica”, resultado del trabajo desarrollado por las Administraciones Sanitarias a través del Grupo de Trabajo de Salud Laboral de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, como contribución a las actividades de prevención de riesgos laborales.

Para la elaboración de los mismos, se han constituido diversos grupos de trabajo, coordinados por los representantes de las Comunidades Autónomas y posteriormente han sido sometidos a consulta e información por los Agentes Sociales (CEOE, CEPYME, UGT, CCOO y AMAT) y Sociedades Científicas (SEMST, CEMT, AEETSL, SESPAS, SEE, SEMPSP y SEMPSPH), habiéndose incluido las modificaciones aportadas que contribuían a mejorar el texto presentado.

El marco legal en materia de prevención de riesgos laborales (Ley 31/1995, de 8 de noviembre y Real Decreto 39/1997, de 17 de enero), supone un cambio en la política de promoción y protección de la salud de los trabajadores, mediante la mejora de las condiciones de trabajo y de la seguridad laboral.

Así, se reconoce el derecho de todos los trabajadores a la vigilancia periódica de su salud en función de los riesgos inherentes a su trabajo e incluso prolongándose más allá de la finalización de la relación laboral en algunos supuestos.

Esta vigilancia de la salud debe hacerse con criterios homogéneos, basados en la evidencia científica y en la experiencia profesional de los participantes en los grupos de trabajo, para poder alcanzar los objetivos en esta materia como son la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud, mediante el diseño de políticas de prevención eficaces.

Este protocolo de **Agentes citostáticos**, pretende proporcionar a los profesionales implicados en la prevención de riesgos laborales, especialmente a los sanitarios, una guía de actuación para desarrollar la vigilancia sanitaria específica de los trabajadores con riesgo de exposición a agentes citostáticos, que será sometido a revisiones periódicas y modificado si así lo aconseja la evidencia científica y su aplicación concreta en los centros de trabajo.

En el medio laboral el trabajador puede estar expuesto a determinados riesgos como los **Agentes citostáticos**, capaces de producir alteraciones en la salud de los trabajadores. Con la aplicación de este protocolo se pretende prevenir y limitar la posible patología producida por la exposición a agentes citostáticos, la detección precoz de determinados síntomas y signos, la identificación de factores de riesgo concomitantes, las medidas a adoptar para su prevención y la conducta a seguir según las alteraciones que se detecten. El profesional sanitario adaptará el protocolo, en función de la evaluación de riesgos y de las características y circunstancias de cada trabajador.

Por último, quiero manifestar mi agradecimiento a todos los autores, profesionales, agentes sociales y sociedades científicas, que han hecho posible con sus conocimientos y experiencia la elaboración de este protocolo que esperamos sirva como herramienta útil en la Prevención de Riesgos Laborales.

José María Arribas Andrés
Director General de Salud Pública y Consumo

SUMARIO

1. CRITERIOS DE APLICACION.....	13
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	13
2.1 Definiciones y conceptos.....	13
2.2 Fuentes de exposición y usos.....	15
2.3 Mecanismos de acción.....	15
2.4 Efectos sobre la salud.....	15
3. EVALUACIÓN DEL RIESGO.....	18
3.1 Control ambiental.....	19
3.2 Monitorización biológica de agentes citostáticos.....	19
4. PROTOCOLO MÉDICO ESPECÍFICO.....	23
4.1 Historia Laboral.....	24
4.2 Historia Clínica.....	24
4.3 Control biológico y pruebas complementarias específicas.....	25
4.4 Seguimiento.....	25
4.5 Criterios de valoración.....	28
5. NORMAS PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DEL PROTOCOLO MÉDICO ESPECÍFICO.....	28
6. CONDUCTA A SEGUIR SEGÚN LA APTITUD DEL TRABAJADOR.....	29
7. DATOS A REMITIR A LAS ADMINISTRACIONES SANITARIAS.....	31
8. LEGISLACIÓN APLICABLE.....	31
9. BIBLIOGRAFÍA.....	31

ANEXO I.- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL TRABAJADOR EXPUESTO A AGENTES CITOSTÁTICOS.....	35
ANEXO II.- PAUTAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANAFILAXIA SISTÉMICA EN ADULTOS.....	38
ANEXO III.-CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES CITOSTÁTICOS.....	41
ANEXO IV.-SÍNTOMAS Y MANIFESTACIONES REFERIDAS A PERSONAS SOMETIDAS A TRATAMIENTO CON CITOSTÁTICOS.....	54
APÉNDICE. GUÍA PARA LA MANIPULACIÓN DE PRODUCTOS CITOSTÁTICOS.....	65

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan específicamente para causar un daño celular, que no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, resultando efectos tóxicos adversos.

Su uso se inició en 1943 tras la observación de aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza durante la segunda guerra mundial, lo que propició la utilización de mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

El aumento, en todo el mundo occidental, de los casos de cáncer que son tratados en su gran mayoría, con quimioterapia antineoplásica, sumado a la diversificación de usos que han sufrido los agentes citostáticos en estos últimos años como resultado del avance en los conocimientos médicos, implica que estos medicamentos sean cada vez más usados en terapéutica asistencial. Este hecho conlleva un incremento paralelo del riesgo para la salud de los trabajadores/as que los manipulan, conocido desde los años 70.

A los riesgos ya conocidos de irritación de piel y mucosas por aplicación directa, se ha evidenciado la posibilidad de riesgos para la salud en personal que los manipula tras una exposición crónica y en pequeñas cantidades a algunos de estos medicamentos, debido al hecho de producir aerosoles, como puso de manifiesto el estudio del año 79 de Falk y col. acerca de la acción mutágena en la orina de las enfermeras que administraban citostáticos.

Todo esto lleva a la necesidad de realizar un protocolo de vigilancia sanitaria específica de los trabajadores expuestos a agentes citostáticos, para intentar minimizar los riesgos y a ser posible detectarlos antes de que dañen la salud del personal laboral que trabaja con ellos.

Dentro de este protocolo se tienen en cuenta algunas sustancias que aunque académicamente no son consideradas como citostáticos su manejo inadecuado implica riesgos para la salud del personal manipulador, ejemplos: pentamidina, ganciclovir, etc.

El presente protocolo, se basa en los conocimientos científicos actuales así como en los citostáticos conocidos hasta la fecha, y debido a los avances tan importantes que se producen en este campo, futuras aportaciones no pueden ser tenidas en cuenta en el momento actual.

1. CRITERIOS DE APLICACIÓN

Este protocolo tiene como objetivo establecer las características básicas para la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a agentes citostáticos, estableciendo unas normas de utilización seguras y unas condiciones de vigilancia sanitaria sistemáticas.

Se entiende por MANEJO O MANIPULACIÓN DE CITOSTÁTICOS el siguiente conjunto de operaciones:

1. Preparación de una dosis a partir de una presentación comercial
2. Administración al paciente de tal dosis
3. Recogida / Eliminación de residuos procedentes de las actuaciones antedichas
4. Eliminación de excretas de pacientes a tratamiento con citostáticos
5. Cualquier actuación que implique un potencial contacto directo con el medicamento (limpieza de derrames, limpieza y mantenimiento de cabina , etc.)

Así, el término MANIPULADOR DE CITOSTÁTICOS se aplicaría al personal que realice cualquiera de las actividades mencionadas anteriormente, así como el encargado de la recepción, transporte y almacenamiento de este tipo de medicamentos.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

2.1. Definiciones y conceptos

2.1.1 *Citostático*: Se puede definir como aquella sustancia capaz de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas.

Son un grupo heterogéneo de sustancias de distinta naturaleza química, que se utilizan de forma preferente aunque no exclusivamente como tratamiento antineoplásico, bien solas o acompañadas de otro tipo de terapia.

Dentro del proceso de utilización de agentes citostáticos, Ciclofosfamida, 5-5-5-fluorouracilo y Metotrexato constituyen el 81 % de los agentes antineoplásicos preparados.

2.1.2 *Mutágeno*: agente físico o químico que induce o incrementa mutaciones genéticas.

Se entiende por mutación: Modificación permanente en la cantidad o en la estructura de material genético de un organismo que produce un cambio de la características del fenotipo de dicho organismo. Las alteraciones pueden afectar a un solo gen, a un conjunto de genes o a un cromosoma entero.

2.1.3 *Genotóxico*: Aquel agente, radiación o sustancia química que produce una ruptura en el ADN, pudiendo causar mutación o cáncer.

2.1.4 *Tóxico para la reproducción*: la sustancia o preparado que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueda producir efectos negativos no hereditarios en las descendencias, aumentar la frecuencia de éstos, afectar de forma negativa a la función o a la capacidad reproductora, (según se define en el RD 363/95, de 10 de marzo, reglamento sobre notificación de sustancias nuevas, y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, que modifica la Reglamentación de sustancias introduce el término tóxico para la reproducción).

2.1.5 *Carcinógeno*: Sustancia o preparado que por inhalación, ingestión o penetración cutánea, puede producir cáncer o aumentar su frecuencia.

Algunos de los agentes citostáticos están considerados como carcinógenos según la clasificación de la IARC (International Agency for Research on Cancer) que determina el riesgo carcinogénico de las sustancias químicas en humanos y que comprende las siguientes categorías:

- Grupo 1. “El agente es carcinógeno en humanos”.
- Grupo 2A. “El agente es probablemente carcinógeno en humanos”.
- Grupo 2B. “El agente es posiblemente carcinogeno en humanos”.

Para mantener actualizada esta clasificación es útil la página web de la IARC: <http://www.iarc.fr/>

2.2. Fuentes de exposición y usos

Los agentes citostáticos se usan principalmente para el tratamiento de procesos oncológicos, así los trabajadores pueden estar expuestos durante la fabricación, preparación, distribución o transporte interno, administración, tratamiento de contaminaciones accidentales y derrames, o eliminación de los residuos procedentes de las actuaciones anteriores y excretas.

2.3. Mecanismos de acción

Vías de penetración Las vías de penetración de estas sustancias son:

- a) *Inhalación de los aerosoles y micro gotas* que se desprenden durante la preparación de las soluciones de citostáticos y durante su administración, o por rotura de ampollas, al purgar el sistema, etc.
- b) *Por contacto directo*, por penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas.
- c) *Por vía oral*: ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados. Es la vía menos frecuente.
- d) *Por vía parenteral*: por introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

2.4. Efectos sobre la salud

Las acciones tóxicas de éstos medicamentos incluyen:

1. Teratógena
2. Citostática
3. Carcinógena
4. Mutágena
5. Alteración corneal
6. Cardiotóxica
7. Hepatotóxica
8. Nefrotóxica
9. Hemorrágica
10. Vesicante
11. Irritante de piel y mucosas
12. Emetizante
13. Hematológica

Esto no quiere decir que todos produzcan estas reacciones, sino que unos producen unas y otros producen otras, pudiendo algunos tener varios de los efectos mencionados.

La mayor parte de los mismos han sido estudiados en enfermos sometidos a estos tratamientos. Las células cancerosas crecen y se reproducen muy rápidamente, y por ello los medicamentos que se usan para el tratamiento de quimioterapia, en general, son aquellos que atacan las células de crecimiento rápido, interactuando con su ADN, su ARN o con la síntesis de proteínas celulares. De igual forma, los medicamentos que se usan para combatir el cáncer también pueden afectar a las células normales de tejidos de rápida renovación, y en ocasiones causar efectos secundarios indeseables. Estos efectos secundarios pueden variar mucho de un paciente a otro, y la posibilidad de desarrollarlos o no desarrollarlos no afecta al resultado del tratamiento. Las náuseas y vómitos, la fatiga (cansancio) y la caída del cabello son los efectos secundarios de los que los pacientes se quejan más frecuentemente. Algunos medicamentos pueden producir efectos que el paciente no nota, tales como la disminución del número de glóbulos rojos en la sangre o la disminución del esperma. Las analíticas frecuentes de sangre y otros tipos de exámenes permiten que el médico esté alerta a los cambios que ocurren durante el tratamiento. Algunos efectos secundarios se presentan sólo cuando se combinan los medicamentos contra el cáncer con otros medicamentos, con ciertos alimentos o con el alcohol.

Estudios relativamente recientes indican la posibilidad de riesgos por exposición crónica a estos agentes en pequeñas cantidades. Las diferentes acciones tóxicas de estos medicamentos, así como factores asociados a las mismas, se recogen en las 12 tablas incluidas en el anexo IV. Estas tablas hacen referencia a las reacciones tóxicas que producen a los pacientes a los que se les administra, y constituyen un indicador del potencial riesgo que supone su absorción sistémica para el trabajador que los manipula.

Sus acciones pueden ser de tipo:

- a) Irritante
- b) Tóxico
- c) Alérgico

La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos en soluciones inyectables son las **CUTÁNEAS** o **MUCOSAS** (tablas 1 a 3 del anexo IV). Tienen especial relevancia las reacciones de **hipersensibilidad inmediata** y de **anafilaxia sistémica** (tablas 4 y 5 del anexo IV).

También han sido descritas las debidas a inhalación de aerosoles de tales productos, afectando al **tracto respiratorio** (tabla 6 del anexo IV). En este sentido, se ha demostrado la presencia de 5-fluorouracilo en el aire de las salas en las que se prepara este compuesto. La pentamidina puede inducir broncoespasmo. La ribavirina puede provocar irritación del tracto respiratorio.

Hay, además, evidencias biológicas de la existencia **de absorción sistémica** de algunos de estos compuestos:

- a) *Mutagenicidad urinaria*: se ha observado la existencia de mutagenicidad en la orina tanto de personal de enfermería que maneja medicamentos citostáticos como de técnicos de farmacia que los preparan. Este efecto se incrementa a medida que avanza la semana laboral y disminuye si dejan de manipularlos. Se ha observado también un descenso de tal efecto cuando mejoran las prácticas de manejo de citostáticos. Es destacable también el hecho de que 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. En cualquier caso, hay que señalar que para la valoración de los resultados hay que considerar el hecho de que si el trabajador es fumador y/o está permitido el fumar en la sala de trabajo va a influir en el resultado de las pruebas de mutagenicidad.
- b) *Tioéteres urinarios*: se trata de metabolitos de agentes alquilantes. Se ha observado un aumento de sus niveles en manipuladores de citostáticos.
- c) *Metabolitos urinarios*: existen también estudios en los que se comunica la existencia de cisplatino, ciclofosfamida y pentamidina en orina de trabajadores que manejan tales medicamentos.

En lo referente a **efectos citogenéticos**, éstos resultan difíciles de valorar, puesto que dependen en gran medida del tipo de medicamento, del nivel de exposición, de la susceptibilidad individual y del uso correcto o no de medidas de protección. Se ha determinado la existencia de una gran variedad de aberraciones cromosómicas (como marcadores): intercambios entre cromátidas hermanas, aberraciones estructurales (“gaps”, roturas, translocaciones) y micronúcleos en linfocitos de sangre periférica.

La **carcinogenicidad** en trabajadores no ha sido bien establecida, si bien se relaciona con cáncer de vejiga, carcinoma nasofaríngeo y leucemia.

En cuanto a **efectos reproductivos**, se han documentado casos de abortos espontáneos y malformaciones, alteraciones en la menstruación e infertilidad.

Los citostáticos que presentan un mayor riesgo para inducir **emesis** (tabla 7 del anexo IV) son: cisplatino, citarabina, dacarbazina y estreptozocina. La 5-hidroxi-triptamina (serotonina) parece ser el mediador principal de este reflejo en pacientes tratados, localizado tanto en tracto gastrointestinal como en el sistema nervioso.

Además de los efectos mencionados, podemos destacar:

- a) Daño hepatocelular, relacionado tanto con la intensidad como con la duración de la exposición a los citostáticos.
- b) Síntomas tales como mareo, vértigo, náuseas, cefalea y reacciones alérgicas (fundamentalmente cuando se trabaja en áreas mal ventiladas). Estos pueden deberse a otros efectos sistémicos de los citostáticos.
- c) Alteraciones de la función plaquetaria, toxicidad cardíaca y neurotoxicidad. No documentados en personal pero sí en pacientes (tablas 9 a 12 del anexo IV).

3. EVALUACIÓN DEL RIESGO

El marco legal laboral español de Prevención de riesgos laborales, derivado de las correspondientes Directivas europeas, define la evaluación de los riesgos como procedimiento general vinculado a la planificación de la acción preventiva.

Los posibles riesgos laborales derivados de la manipulación de los agentes citostáticos deben ser evaluados, y si no es posible su eliminación, adoptar las medidas necesarias para su minimización.

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.

Es recomendable, en la evaluación específica de agentes citostáticos, la utilización de encuestas de autoevaluación como la reflejada en el documento del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo “Manejo de productos citostáticos”

3.1. Control ambiental

En situaciones de posible riesgo higiénico, es practica habitual la realización de muestreos ambientales en el puesto de trabajo, como método de evaluación específica de riesgos, vinculada o no, según los casos, al control biológico.

En este caso la medición ambiental no será una técnica de evaluación abordable sistemáticamente por cuanto:

- No existen valores de referencia para establecer situaciones seguras.
- No existen con carácter general métodos reglados para definir las técnicas de muestreo y análisis.
- En la exposición al agente citostático existe significativa posibilidad de penetración vía dérmica, parenteral y digestiva, incluso de carácter accidental.

Parece, en consecuencia, que las posibles mediciones de concentraciones ambientales serán útiles para realizar comparaciones entre diversas situaciones, determinar la eficacia de cabinas, evidenciar la presencia de agentes y controlar la difusión de agentes a otras zonas.

En cualquier caso estas mediciones las realizará el Servicio de Prevención, definido en el Reglamento de los Servicios de Prevención (R.D. 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención)

3.2. Monitorización biológica de agentes citostáticos

Tras la revisión realizada sobre los distintos medios de control biológico de los riesgos de exposición a citostáticos, nos encontramos con la dificultad de seleccionar un indicador que sea lo suficientemente sensible y específico para poder hacer un seguimiento del personal expuesto.

Los test más adecuados son los de genotoxicidad. Aunque la cuantificación de la tasa de intercambio de cromátides hermanas (SCE) parezca más indicada que la medida de aberraciones cromosómicas, no se puede justificar su utilización sistemática en la monitorización biológica de los trabajadores expuestos. Existen numerosos factores que restan sensibilidad y especificidad a este test. A ello se puede añadir el hecho de que los estudios realizados en personal expuesto no ofrecen resultados concluyentes además de la laboriosidad de esta técnica, que no se realiza de forma habitual. No se debe ignorar la ansiedad que puede generar en las personas expuestas el hallazgo de resultados elevados, máxime si la interpretación del test es dudosa. No existen criterios de actuación validados a recomendar en el momento actual.

La Vigilancia sanitaria del personal expuesto a citostáticos tendrá como pilar fundamental la adopción de medidas rigurosas de manejo seguro de estos medicamentos, de ahí la utilidad de guías de buenas prácticas de manejo de citostáticos, y de ello se deriva la inclusión de unas normas al respecto en el apéndice que acompaña a este protocolo.

A continuación se enumeran los test actuales más interesantes. De acuerdo con su especificidad y sensibilidad, los más indicados son:

3.2.1 Test de monitorización biológica de exposición

3.2.1.1 Métodos no selectivos, se miden las propiedades comunes (como la mutagenicidad) de un grupo químico determinado.

- **Mutagenicidad urinaria, (Test de Ames):** algunos medicamentos citostáticos son compuestos alquilantes y expresan su actividad cuando interaccionan con el ADN, mediante un enlace covalente. Esta interacción da lugar a mutaciones. El test mide el número de mutaciones producidas cuando cierto tipo de bacterias manipuladas genéticamente para que sean deficientes en síntesis de aminoácidos, se exponen a fluidos contaminados con sustancias mutágenas, pero, es útil solamente durante el tiempo que el medicamento está siendo excretado, usualmente 1,2 días. Los resultados no son específicos y pueden estar alterados por diversos factores como fumar, dietas, medicamentos, exposición a sustancias mutágenas del ambiente, etc.
- **Determinación de tioéteres urinarios:** algunos agentes antineoplásicos alquilantes se conjugan con el glutathione formando tioéteres. La presencia de estas sustancias en la excreción urinaria se asocia a una potencial exposición a estos compuestos. Los resultados de este método están alterados en personas fumadoras, y se han obtenido resultados variables en pacientes tratados con citostáticos y según la actividad de la glutathione S-transferasa.

3.2.1.2. Métodos selectivos

- **Análisis químicos:** la cantidad o concentración en sangre u orina de un compuesto particular o de sus metabolitos se determina usando un método de análisis químico. Debido a la reactividad química, vías de biotransformación complejas y al esperado bajo nivel de exposición, los niveles de citostáticos o de sus metabolitos en orina o sangre que pueden encontrarse son bajos, por lo que son necesarios métodos muy sensibles.

Se pueden detectar concentraciones de ciclofosfamida, cisplatino, 5-fluorouracilo, ifosfamida y metotrexato en orina de manipuladores utilizando métodos de alto grado de especificidad y sensibilidad como espectrofotometría de masas (0,1 ng/mL en orina).

El método más específico y más sensible es la determinación de ciclofosfamida en orina. Los resultados de varios estudios han demostrado que durante la preparación y administración de citostáticos, incluyendo ciclofosfamida, los trabajadores estuvieron internamente expuestos a este medicamento en particular. Trazas de este fueron también detectadas en técnicos de farmacia que no preparaban ciclofosfamida y aunque la vía de penetración no pudo ser identificada, se concluyó que la inhalación no fue probablemente la única vía implicada. Estos resultados, especialmente los que mostraron la excreción urinaria de ciclofosfamida en trabajadores no involucrados en la preparación y administración de este fármaco, demuestran el valor de este método de monitorización biológica.

3.2.2. Test de monitorización de los efectos

3.2.2.1. Métodos citogenéticos, son tres:

- **Análisis de intercambio de cromátides hermanas**
- **Proliferación micronucleica en linfocitos sanguíneos**
- **Análisis de aberraciones cromosómicas**

Son métodos no selectivos, lo cual significa que los efectos registrados podrían ser causados por otros factores, si bien son frecuentemente utilizados como marcadores de la exposición ocupacional a medicamentos citostáticos. Los efectos medidos por la **rotura de cromátides hermanas y aberraciones cromosómicas** son acumulativos y por lo tanto, los efectos medidos en un tiempo determinado son debidos a la suma de las exposiciones anteriores.

Los resultados de estudios de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica y niveles de ciclofosfamida en orina en trabajadores que preparaban y administraban citostáticos y en concreto ciclofosfamida, sugieren que, niveles de ciclofosfamida mayores de 2,9 mcg/24h podrían traducirse en efectos biológicos a largo plazo tales como aberraciones cromosómicas. Por lo tanto ya que las aberraciones cromosómicas se pueden considerar como un indicador de un incremento del riesgo genético, las concentraciones de ciclofosfamida en orina pueden no solo indicar absorción de esta sino un serio riesgo.

Un método menos usado es la **formación de micronúcleos**, que es un indicador indirecto de rotura cromosómica. Los micronúcleos se forman cuando los fragmentos de cromosomas no se incorporan dentro del núcleo de las células hijas durante la división celular. La edad es un factor de confusión cuando usamos proliferación de micronúcleos, ya que éstos aumentan con la edad. Los micronúcleos y las roturas cromosómicas están altamente correlacionados y poseen similares ventajas y desventajas como indicadores de daño celular. Son fácilmente medibles, pero tienen mucha variabilidad.

3.2.2.2. Mutaciones puntuales

Otra técnica para la monitorización de efectos biológicos es la determinación de la frecuencia de la mutación a nivel de la hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) en linfocitos como indicador de exposición a compuestos genotóxicos. Puede ser útil, pues es sensible para medir estas mutaciones, pero, en este sentido, hay pocos estudios con agentes cancerígenos por lo que es difícil determinar su utilidad.

3.2.2.3. Daños en el ADN

Estudios recientes realizados con la técnica COMET (electroforesis de células aisladas en gel, en condiciones alcalinas), que miden daños en el ADN de células mononucleares de sangre periférica , dieron como resultado un incremento de ADN dañado en trabajadores implicados en la administración y preparación de citostáticos comparados con grupos de trabajadores no expuestos a estos agentes y; dentro del grupo de expuestos el ADN dañado en trabajadores que utilizaban medidas de protección adecuadas en su trabajo fue significativamente inferior frente a los que no las utilizaban..

Conclusiones:

No hay un método específico que relacione exactamente el grado de exposición a medicamentos citostáticos y sus consecuencias para la salud. Además para la mayoría de las determinaciones con las técnicas actuales influyen otros factores como edad, sexo, dieta, hábitos de fumar, exposición a radiaciones, ultrasonidos, e ingesta de medicamentos.

Un método selectivo como la determinación de ciclofosfamida en orina, junto con la determinación de aberraciones cromosómicas en el ADN de trabajadores expuestos podría ser considerado indicativo de un nivel de exposición y un factor de riesgo en personas fumadoras.

Teniendo en cuenta lo anterior, se considera fundamental para reducir la exposición a estos medicamentos, la utilización de medidas protectoras basadas en protocolos de actuación. De ahí, como ya quedó expuesto anteriormente, la introducción como apéndice de este protocolo de una guía de manejo de citostáticos, pues hasta el momento actual, se considera la primera y más importante medida para evitar y controlar la exposición a agentes citostáticos.

4. PROTOCOLO MÉDICO ESPECÍFICO

En el caso de los citostáticos, la naturaleza del riesgo, es decir la carcinogenicidad y mutagenicidad de muchos de ellos, y, al tratarse, en la mayoría de los casos de exposiciones múltiples y combinadas, obliga a la adopción de unos niveles máximos de prevención para que la exposición sea la mínima posible. Por tanto, dentro del concepto protección sanitaria de los trabajadores frente a la exposición a citostáticos, cabe siempre la existencia de algún grado de riesgo, independiente del nivel de exposición. Es por ello que la vigilancia médica debe formar parte de los procedimientos propios de prevención laboral frente a la exposición a citostáticos.

Para la detección y el control de los efectos sobre la salud relacionados con la actividad laboral, y de conformidad tanto con lo dispuesto en el apartado 3 del artículo 37 del Real Decreto por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, los reconocimientos y evaluaciones médicas de estos manipuladores deberían ser realizados:

- ✿ Al Inicio , tras su incorporación al puesto de trabajo de riesgo
- ✿ Periódicamente durante la vida laboral en dicho puesto de trabajo
- ✿ Tras una exposición accidental aguda
- ✿ Tras ausencia prolongada del trabajo
- ✿ En el momento de dejar el trabajo de manipulación (por cese, jubilación o cambio de puesto).

La información obtenida en tales reconocimientos ha de ser recogida y analizada de forma sistemática, con el fin de identificar factores de riesgo.

4.1. Historia Laboral

4.1.1 Exposiciones anteriores utilizando productos con efectos similares a los citostáticos, definiendo:

- Productos usados.
- Años de exposición.
- Horas de exposición a la semana.
- Número de semanas de exposición.

4.1.2. Características del puesto de trabajo que va a realizar:

- Tiempo de exposición, descripción de los productos y de las tareas.
- Tiempo de exposición en % de la jornada laboral.
- Utilización o presencia de medidas de prevención, con una descripción detallada.

4.2. Historia Clínica

4.2.1. Anamnesis

□ *Antecedentes personales de interés*

- Historia de patologías previas
- Se recogerá información detallada sobre:
 - Tratamientos previos de quimioterapia y radioterapia
 - Historia de alergia a citostáticos
 - Historia de alteraciones hematopoyéticas
 - Historia de embarazos, abortos, alteraciones fetales y malformaciones congénitas en los hijos
 - Planificación de un embarazo a corto plazo
 - Pruebas diagnósticas radiológicas recientes
 - Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas
 - Alteraciones de la funcionalidad hepática o renal

□ *Antecedentes familiares de interés*

- Historia reproductiva
- Antecedentes de neoplasias
- Alteraciones hepáticas
- Antecedentes de discapacidades psíquicas relacionadas con alteraciones cromosómicas

- *Hábitos de consumo o de ocio que puedan potenciar el riesgo*
 - Consumo de tabaco: años, cigarrillos/día.
 - Consumo de otros estimulantes
 - Hábitos de exposición solar

4.2.2. Exploración clínica específica

- Inspección detallada de piel y mucosas
- Auscultación cardiopulmonar
- Exploración de ganglios y/o cadenas linfáticas
- Exploración del sistema nervioso: pares craneales, marcha, reflejososteotendinosos, sensibilidad táctil.
- Palpación abdominal, con especial interés en las alteraciones hepáticas

4.3 Control Biológico y Pruebas Complementarias Específicas

- Pruebas de laboratorio específicas de los órganos diana u órgano estudiado, que incluirán: hemograma completo, pruebas de función hepática (GOT, GPT y GGT), determinación de urea, creatinina. Análisis completo de orina (bioquímico y morfológico)
- En el caso de manipuladores de pentamidina y ribavirina, y otros citostáticos que afecten la función pulmonar, espirometría.
- Marcadores virológicos de hepatitis

4.4 Seguimiento

4.4.1.- Reconocimiento periódico

Su finalidad es poner al día la historia médica reproductiva y de exposición. El intervalo recomendado para la realización de los reconocimientos periódicos será de 3 años, basándose en las directrices de los estamentos internacionales más prestigiosos a nivel de salud laboral, como la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) , del U.S. Department of Labor, de Estados Unidos, salvo circunstancias especiales que aconsejen su modificación.

4.4.1.1. Historia Laboral

- *Exposiciones anteriores desde el último reconocimiento*, definiendo los mismos parámetros que en el reconocimiento de inicio al trabajo, pero en el periodo de tiempo desde el último reconocimiento
- *Exposición actual al riesgo*
 - Tiempo de exposición, descripción de los productos y de las tareas
 - Tiempo de exposición en % de la jornada laboral
 - Duración de la exposición en años
 - Utilización o presencia de medidas de prevención.

4.4.1.2. Historia Clínica

- *Historia reproductiva*, desde el último reconocimiento
- *Existencia de síntomas relacionados con la exposición a citostáticos*: suelen ser vagos e inespecíficos, por lo que es necesaria una interpretación prudente de la presencia de estos síntomas. Indagar sobre la posible asociación de su aparición con la exposición a alguna sustancia en concreto:
 - Náuseas
 - Cefaleas
 - Vómitos
 - Aturdimiento
 - Vértigo
 - Pérdida de cabello
 - Malestar general
 - Hiperpigmentación cutánea
 - Irritación de piel y mucosas
 - Prurito
 - Erupción urticariforme

- *Medicación, pruebas diagnósticas y hábitos de consumo o de ocio que puedan potenciar el riesgo*

- Pruebas diagnósticas radiológicas recientes / radiaciones recibidas desde el último reconocimiento
- Medicación recibida desde el último reconocimiento
- Cambios en el hábito tabáquico desde el último reconocimiento.
- Consumo de otros estimulantes
- Hábitos de exposición solar

4.4.1.3. Exploración física, control biológico y pruebas complementarias específicas comprenderán la misma exploración y control biológico que el protocolo de inicio.

4.4.2. RECONOCIMIENTO TRAS UNA EXPOSICIÓN AGUDA

Tras un accidente que suponga exposición, el examen se focalizará en el área afectada por tal exposición. Han de existir protocolos de emergencia. Las medidas recomendadas y su posible tratamiento tras una exposición aguda, aparecen en la guía para la manipulación de agentes citostáticos, como apéndice de este protocolo.

Se valorará la realización de controles biológicos con estudios citogenéticos para monitorizar los efectos de exposiciones agudas importantes.

4.4.3. RECONOCIMIENTO TRAS AUSENCIA PROLONGADA

Tras una ausencia prolongada, se valorarán las posibles influencias del trabajo en la nueva situación del trabajador o posibles secuelas que imposibiliten para la realización de su trabajo habitual.

4.4.4. RECONOCIMIENTO FINAL

El que se debe realizar cuando finalice definitivamente esta actividad laboral.

Seguirá el perfil de reconocimiento periódico.

4.5. Criterios de Valoración

Apto: se considerará trabajador apto aquel que una vez realizado el examen de salud específico basado en este protocolo, no presenta ninguna patología o circunstancia que contraindique la incorporación a dicho puesto de trabajo.

No apto permanente:

- Alérgicos/as a los agentes citostáticos y/o con patología dermatológica importante
- Mujeres con historia de abortos en edad fértil y con voluntad de reproducción
- Personas que trabajen con radiaciones ionizantes, (el personal que trabaja regularmente con citostáticos no debe ser expuesto a radiaciones ionizantes que excedan los 15 mSv por año).
- Personal que previamente haya recibido tratamientos citostáticos o inmunosupresores.
- Personal en el que se sospeche daño genético, y aquel cuyos parámetros biológicos les descarten para este tipo de trabajo, serán valorados según criterio médico.
- Inmunodeprimidos

No apto temporal: las embarazadas y madres lactantes y cualquier persona que presente otra condición de susceptibilidad particular de carácter temporal.

5. NORMAS PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DEL PROTOCOLO MÉDICO ESPECÍFICO

El protocolo de vigilancia de los trabajadores expuestos a los agentes citostáticos se cumplimentará de acuerdo con los apartados del Anexo I.

En la actualidad no existe ninguna escala de evaluación de niveles de riesgo o de exposición validadas, por lo que se deberá recoger la información de la forma más detallada y exhaustiva posible y que permita su análisis futuro.

6. CONDUCTA A SEGUIR SEGÚN LA APTITUD DEL TRABAJADOR

6.1. Trabajador apto, información del riesgo.

6.2. Trabajador no apto

a) **temporal**, apartarlo hasta que desaparezca la causa (período de lactancia, embarazo.....)

b) **permanente**, intentar la readaptación del puesto de trabajo

Estudio de embarazadas

Partiendo de la evaluación inicial del riesgo, se identificarán los puestos con riesgo para la reproducción.

Una vez se notifique voluntariamente la situación de embarazo, se realizará una evaluación adicional de las condiciones de trabajo de esa trabajadora. En el caso de presentar riesgo para el embarazo se deberá realizar un cambio del puesto de trabajo, según el artículo 26 apartado 2 de la LPRL (Ley de Prevención de Riesgos laborales).

Si dicho cambio de puesto por otro compatible, no resulta técnica u objetivamente posible, o no pueda razonablemente exigirse por motivos justificados, se debería de considerar la posibilidad de situación protegida de riesgo durante el embarazo.

CRITERIOS DE FORMACIÓN E INFORMACIÓN SOBRE LOS RIESGOS.

Se instará, si fuera necesario, a los responsables directos de la persona que se incorpora al puesto con potencial riesgo de exposición a citostáticos para que realice la formación y el entrenamiento adecuado de la misma, hasta obtener una garantía de manejo seguro de dichos medicamentos.

Al trabajador expuesto:

Debe darse formación suficiente y adecuada e información precisa basada en todos los datos disponibles, en particular en forma de instrucciones, en relación con:

- Los riesgos potenciales para la salud, incluidos los riesgos adicionales debidos al consumo de tabaco y a los posibles efectos sobre el feto, haciendo hincapié en la importancia de una notificación inmediata ante cualquier sospecha de embarazo en una trabajadora en situación de embarazo.
- Las precauciones que se deberán tomar para prevenir la exposición.
- Las disposiciones en materia de higiene personal.
- La utilización y empleo de equipos y ropa de protección.
- Las consecuencias de la selección, de la utilización y del empleo de equipos y ropa de protección.
- Las medidas que deberán adoptar los trabajadores, en particular el personal de intervención, en caso de incidentes y para su prevención
- Las instalaciones que contengan agentes citostáticos

Los trabajadores tendrán acceso a la información contenida en la documentación relativa a evaluaciones, historiales, etc., cuando dicha información les concierna a ellos mismos.

En términos generales, los representantes de los trabajadores o, en su defecto, los propios trabajadores tendrán acceso a cualquier información colectiva anónima.

Asimismo los representantes de los trabajadores y los trabajadores afectados deberán ser informados de las causas que hayan dado lugar a las exposiciones accidentales y a las exposiciones no regulares así como de las medidas adoptadas o que se deban adoptar para solucionar la situación(artículo 36 de la Ley 31/1995 de Prevención de riesgos laborales).

7. DATOS A REMITIR A LAS ADMINISTRACIONES SANITARIAS

Se encuentran contenidos en el documento del Conjunto mínimo de datos que los Servicios de Prevención deben remitir a las administraciones sanitarias, aprobado por la Comisión de Salud Pública el 17 de diciembre de 1998, y que consta de:

- Datos generales del centro de trabajo
- Datos sobre la exposición laboral
- Datos sobre los daños derivados del trabajo

Además se deberían guardar los historiales médicos 40 años después de terminada la exposición.

8. LEGISLACIÓN APLICABLE

- **Directiva 89/391/CEE**, de 12 de junio, relativa a las medidas para promover la mejora de la seguridad y la salud de los trabajadores en el trabajo (Directiva marco en materia de seguridad y salud en el trabajo)
- **Ley 31/1995**, de 8 de noviembre, de prevención de riesgos laborales, BOE nº269, de 10 de noviembre de 1995.
- **Real Decreto 39/1997**, de 17 de enero por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, BOE nº27 de 31 de enero de 1997.
- **R.D. 1078/1993**, de 2 de julio, sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos. Modificado por el R.D. 363/1995, de 10 de marzo. Actualizado por O.M. de 20 de febrero de 1995, por R.D. 1425/1998, de 3 de julio y por O. M. de 8 de enero de 1999.
- **R.D. 363/1995**, de 10 de marzo, reglamento sobre notificación de sustancias nuevas, y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas. Modificado por O. M. De 13 de septiembre de 1995, Orden del 21 de febrero de 1997, R.D. 700/1998 de 24 de abril, O.M. de 30 de junio de 1998, O.M. de 11 de septiembre de 1998, O. M. de 16 de julio de 1999, O. M. de 5 de octubre de 2000, O.M. de 5 de abril de 2001 y Real Decreto 507/2001.

- **R.D. 665/1997**, de 12 de mayo, sobre protección de los trabajadores contra riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo (B.O.E. de 24 de mayo de 1997).
- **R.D. 1124/2000**, de 16 de junio por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo (B.O.E. nº 145 de 17 de junio de 2000).
- **R.D. 374/2001**, de 6 de abril sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Falk, K., y cols.: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 9:1250.
- Directiva 90/394/CEE, de 28 de junio relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo del DOCE L. 196/1 de 26 de julio de 1990.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), overall evaluations of carcinogenicity to humans.
- Goodman&Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª edición.1996.
- Gabriele P, Airoidi M, Succo G et al. Undifferentiated nasopharyngeal-type carcinoma in a nurse handling cytostatic agents. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1993; 29:153.Letter
- Hemminki, K., Kyyronen, P., and Lindbohm, M.L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidem Comm Health*.1985; 39: 141-147
- Levin LI, Holly EA, Seward JP. Bladder cancer in a 39-years-old female pharmacist. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85:1089-90
- Shortbridge LA,Lemasters GK, Valanis B et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Nurs*. 1995; 18:439-44

- Skov T, Maarup B, Olsen J et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med.* 1992; 49:855-61
- Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand.* 1983;214:181-9
- Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists *JOEM* 1997;39 (6): 574-580
- Niklasson B, Bjorkner B, Hansen L. Occupational contact dermatitis from antitumor agent intermediates, Contact dermatitis. 1990; 22:233-5
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. C. Heras "Manejo de productos citostáticos". ET.060.1995
- Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am J Health-SystPharm* 1996;53:1669-85.
- Ellen S Baker, Thomas H. Connor. Review article. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs, , *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:2713-23
- Fucic A., Jazbec A., Mijic A., Seso-Simic D., Tomek R. Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs. *Mutation Research* 1998; 416:59-66.
- Hirst M, Tse S, Mills DG et al. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet.* 1984;1:186-8
- Machado-Santelli G., Marcilio Cerqueira E., Tosello Oliveira C., de Braganca Pereira CAA. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutation Research* 1994; 322: 203-8.
- Minoia C., Turci R., Sottani C., Schiavi A., Perbellini L., Angeleri S. Et al. Application of High Performance Liquid Chromatography/tandem Mass Spectrometry in the Environmental and Biological Monitoring of Health Care Personnel Occupationally Exposed to Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Rapid Commun. Mass Spectrom* 1998; 12: 1485-93.
- Newman MA., Valanis BG., Schoeny RS., Que Hee S. Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. *Am J Public Health* 1994; 84(5): 852-5.
- Sessink PJM., Cerná M., Rösner P., Pastorková A., Bavarová H., Franková K. Et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutation Research* 1994; 309: 193-9.

- Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP, "Exposure of Pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures" Arch Environ Health 1997;52(3):240-4
- Sessink PJ, Verplanke A.J.W., Herber R.F.M., Bos RP, "Occupational exposure to antineoplastic agents and agents and parameters for renal dysfunction" Arch Environ Health 1997;69:215-218.
- Sessink PJ, Bos RP, Review Article "Drugs Hazardous to Healthcare workers. Evaluation of methods for Monitoring Occupational Exposure to Cytostatic Drugs. Drugs Safety 1999;20(4):347-359.
- Sessink PJM., Boer KA., Scheefhals APH., Anzion RBM., Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Int Arch Occup Environ Health 1992; 64: 105-12.
- Sessink PJM., Anzion RB., Van der Broek PHH., Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition 1992; 14(1): 16-22.
- Undeger U., Basaran N., Kars A., Gúç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. Mutation Research 1999; 439: 277-85.
- Alvarez Maeztu, E. Protocolo sanitario de vigilancia médica de los trabajadores expuestos a citostáticos en Eguileor Gurtubai I. Salu laboral: Protocolos sanitarios específicos de vigilancia médica de los trabajadores (IV). Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 1993:149-183
- Buchner BS, Lichtestain LM. Anafilaxis. N Engl J Med 1.991; 324:1785-1790
- Calbo Torrecilla F, Bautista Navajas JM, Deoña Compán S. Capítulo 20 Citostáticos del libro Riesgos de trabajo del personal sanitario. Gestal Otero JJ, 2ª Edición. Mc Graw-Hill Interamericana de España, 1.993
- OSHA Technical Manual, Section V, Chapter 3. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. 1.995
- Reconocimientos médicos preventivos para trabajadores Serie A número 32 Generalitat valenciana 1998 33
- Reynolds RD, Ignoffo R, Lawrence J et al. Adverse reactions to AMSA in medical personnel. Cancer Treat Rep. 1982;66:1885.Letter
- The directorate of labour inspection. Guidelines concerning the handling of cytostatic agentes. Oslo, Noruega, 1.977. Entra en vigor en 1.981.
- Unidad de Dosificación de Citostáticos del Hospital "Juan Canalejo" de La Coruña. Protocolo.

ANEXO I

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS
DEL TRABAJADOR EXPUESTO A
AGENTES CITOSTÁTICOS**

ANEXO I

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL TRABAJADOR EXPUESTO A AGENTES CITOSTÁTICOS

Datos del reconocimiento

Tipo de examen
Fechade.....de.....
Facultativo del Servicio de Prevención.....
Nº de colegiado

Datos personales

Apellidos.....
Nombre.....
Sexo.....
Fecha de nacimiento.....
Domicilio.....
Localidad.....
Provincia.....

Datos de la empresa

Nombre de la empresa.....
CNAE.....
Teléfono.....
Localidad.....
Centro de Trabajo.....
Provincia.....

Datos del trabajador

Puesto de trabajo.....
Antigüedad en años.....

Datos del puesto de trabajo actual

CNO (Código Nacional de Ocupación).....
¿ Qué productos usa?.....
Horas exposición al día.....
Medidas de prevención que usa,
guantes.....
batas.....
cabinas.....
otras.....

Datos de puestos anteriores con empleo de citostáticos u otros genotóxicos o cancerígenos

Tipo.....
años expos.....
h. exposición/semana.....
nº semanas de exposición.....
medidas seguridad.....

Tipo.....
años expos
h. exposición/semana
nº semanas de exposición.....
medidas seguridad

Tipo.....
años expos
h. exposición/semana
nº semanas de exposición.....
medidas seguridad

Tipo.....
años expos
h. exposición/semana
nº semanas de exposición.....
medidas seguridad

Antecedentes de interés

Personales

Tratamientos previos de quimioterapia y radioterapia.....
Pruebas radiológicas recientes
Alergias a citostáticos.....
Alteraciones hematopoyéticas.....

Historia reproductiva:

Lactancia actual.....
Embarazo actual.....
Hijos.....
Abortos
Alteraciones fetales
Malformaciones congénitas.....

Familiares

Historia reproductiva.....
Antecedentes de neoplasias
Alteraciones hepáticas
Antecedentes de discapacidades psíquicas familiares

Hábitos

Cigarrillos/día/ años.....
Consumo de otros estimulantes
Hábitos de exposición solar.....

ANEXO II

**PAUTAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DE LA ANAFILAXIA SISTÉMICA EN ADULTOS**

ANEXO II

Debido al riesgo potencial que supone una reacción anafiláctica sistémica, parece conveniente unas nociones acerca de su tratamiento, que pueden ser útiles como orientación para el Servicio de Prevención

Tabla 1				
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANAFILAXIA SITÉMICA EN ADULTOS				
REACCIONES CUTÁNEAS Y DE LA VÍA AÉREA¹				
Agente	Indicaciones	Dosificación	Objetivos	Complicaciones
Terapia inicial				
Epinefrina	Broncoespasmo Edema laríngeo, Urticaria, Angioedema	0,3-0,5 mL diluidos 1/1000 (0,3-0,5 mg) subcutáneos cada 10-20 min	Mantener la permeabilidad de la vía aérea, reducir la extravasación de fluidos y el prurito	Arritmias, HTA, Nerviosismo, Temblor
Oxígeno	Hipoxemia	40-100%	Mantener la permeabilidad de la vía aérea $PO_2 \leq 60$ mm Hg	Ninguna
Meta-Proterenol²	Broncoespasmo	0,3 mL (solución al 5%) en 2,5 mL de suero salino, inhalado con nebulizador	Mantener la permeabilidad de la vía aérea	Arritmias, HTA, Nerviosismo, Temblor
Terapia secundaria³				
Aminofilina	Broncoespasmo	Como dosis de ataque, si es necesario, 6 mg/Kg IV durante 30 minutos; 0,3-0,9 mg/Kg/hora IV como dosis de mantenimiento ⁴	Mantener la permeabilidad de la vía aérea	Arritmias, Nauseas, Vómitos
Corticoides	Broncoespasmo	250 mg de hidrocortisona o 50 mg de metilprednisolona IV cada 6 horas, 2-4 dosis	Evitar o disminuir la duración de reacciones tardías	Hiper glucemia Retención de líquidos
AntiHistamínicos	Urticaria	25-50 mg de hidroxizina o difenhidramina IM u oral cada 6-8 horas si fuese preciso. 300 mg de cimetidina IV u oral cada 6 horas	Reduce el prurito, antagoniza los efectos histamínicos H ₁ y H ₂	Sequedad de boca, Retención urinaria

Tomado de Bochner BS, Lichtenstein LM. *Anafilaxis*. N Engl J Med;324: 1785-1790, 1.991

¹ Dosis, elección del agente específico, eficacia y seguridad deben ser individualizados

² Se pueden utilizar también albuterol (0,5 mL en solución al 0,5% en 2,5 mL de suero salino) o isoetarina (0,5 mL en solución al 0,5% en 2 mL de suero salino)

³ Estos agentes tienen poca o ninguna eficacia durante la reacción anafiláctica aguda; sin embargo pueden prevenir reacciones recurrentes o prolongadas.

⁴ Se sugiere utilizar los valores bajos del intervalo en pacientes ancianos, consumidores de medicamentos que reducen el metabolismo, con disfunción hepática o con insuficiencia cardíaca congestiva. Los valores altos se podrían usar en jóvenes o fumadores.

Tabla 2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANAFILAXIA SISTÉMICA EN ADULTOS): REACCIONES CARDIOVASCULARES ¹				
Agente	Indicaciones	Dosificación	Objetivos	Complicaciones
Terapia inicial				
Flúidos IV (suero salino, coloides)	Hipotensión	1 litro cada 20-30 <i>min</i> si fuese necesario	Mantener la presión arterial sistólica por encima de 80-100 <i>mm Hg</i>	Fallo cardíaco congestivo, Edema pulmonar
Epinefrina	Hipotensión	1 <i>mL</i> en dilución 1/1000 en 500 <i>mL</i> de solución de dextrosa al 5%, 0,5-5 <i>mcg</i> (0,25-2,5 <i>mL</i>) IV por minuto	Mantener la presión arterial sistólica por encima de 80-100 <i>mm Hg</i>	Arritmias, HTA, Neviosismo, Temblor
Terapia secundaria				
Norepinefrina	Hipotensión	4 <i>mg</i> en 1 <i>litro</i> de solución de dextrosa al 5%, 2-12 <i>mcg</i> (0,5-3 <i>mL</i>) IV por minuto	Mantener la presión arterial sistólica por encima de 80-100 <i>mm Hg</i>	Arritmias, HTA, Neviosismo, Temblor
Anti-Histamínicos	Hipotensión	25-50 <i>mg</i> de hidroxizina o difenhidramina IM u oral cada 6-8 horas si fuese preciso. 300 <i>mg</i> de cimetidina IV u oral cada 6 horas	Antagoniza los efectos histamínicos H ₁ y H ₂ en miocardio y vascularización periférica.	Sequedad de boca, retención urinaria
Glucagón	Hipotensión refractaria	1 <i>mg</i> en 1 <i>litro</i> de solución de dextrosa al 5%, 5-15 <i>mcg</i> (5-15 <i>mL</i>) IV por minuto	Incremento de la frecuencia y el gasto cardíaco	Náuseas

Tomado de Bochner BS, Lichtenstein LM. *Anafilaxis*. N Engl J Med. 1991; 324: 1785-1790

¹ Dosis, elección del agente específico, eficacia y seguridad deben ser individualizados

ANEXO III
CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS
DE LOS AGENTES CITOSTÁTICOS

ANEXO III

I . CLASIFICACIÓN

No existe un criterio claramente definido para la clasificación de los agentes citostáticos.

1 . Tradicionalmente, se han clasificado en función del *NIVEL DE ACTUACIÓN DENTRO DEL CICLO CELULAR*. Sin embargo, esta clasificación no es absoluta, ya que algunos agentes actúan por mecanismos múltiples y de otros se desconoce su nivel de actuación. Podemos diferenciar:

1.1. Medicamentos *sin especificidad de fase*: no actúan en una fase concreta sino que pueden alterar las funciones celulares en cualquier fase. En general muestran una curva dosis-respuesta lineal, cuanto mayor es la dosis administrada, mayor es la fracción de células muertas. Estos medicamentos son a menudo efectivos frente a tumores de crecimiento lento.

- Específicos de ciclo – no específicos de fase: actúan sobre las células en división en cualquier fase del ciclo celular (agentes alquilantes, dacarbazina).
- No ciclo específicos: actúan sobre células en reposo (antibióticos citostáticos excepto bleomicina).

1.2. Medicamentos *específicos de fase*: actúan en fases específicas, como la fase de síntesis de ADN (antimetabolitos) o la fase de mitosis (alcaloides de la Vinca). Tienen un límite en la capacidad de matar células, pero su efecto está en función de la concentración y el tiempo (si la concentración se mantiene durante un tiempo entran más células en la fase letal específica del ciclo). En general, estos agentes son más efectivos frente a tumores que tienen una gran fracción de proliferación y crecimiento (ej.: tumores que tienen una alta proporción de células que sufren división celular en cualquier momento).

**Tabla de los agentes citostáticos en función de
SU NIVEL DE ACTUACIÓN EN EL CICLO CELULAR.**

FASES	Actúan en fases específicas del ciclo	Actúan a lo largo del ciclo
Fase G0 ó de reposo	La mayoría de las células son refractarias a la quimioterapia	
Fase G1 (fase post-mitótica o pre-sintética)	L- Asparaginasa	<i>Agentes alquilantes</i> Mecloretamina Ciclosfosfamida Clorambucilo Busulfan Nitrosoureas Dacarbazina Tiotepa
Fase S (síntesis de ADN)	<i>Antimetabolitos</i> Metotrexato Citarabina 5-fluorouracilo** Floxuridina** 6-Mercaptopurina Gemcitabina Amsacrina Hidroxiurea Procarbazina Hexametilmelamina Irinotecan Topotecan	<i>Complejos del platino</i> Cisplatino Carboplatino <i>Antibióticos</i> Doxorubicina Daunorubicina Dactinomicina* Mitomicina C Mitoxantrone
Fase G2 (fase pre-mitótica o post-sintética)	Bleomicina Etopósido Tenipósido	
Fase M (mitosis: periodo de división celular)	Vincristina Vindesina Vinblastina Docetaxel Paclitaxel	

* Dactinomicina o Actinomicina D

** 5-fluorouracilo-Floxuridina: Algunos autores los consideran medicamentos no específicos de fase del ciclo celular

2. Otra clasificación de los agentes antineoplásicos es aquella que considera SU MECANISMO DE ACCIÓN Y ESTRUCTURA QUÍMICA,

Tabla de los agentes citostáticos en función de su MECANISMO DE ACCIÓN

AGENTES ALQUILANTES	Mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Melfalan Trafosfamida Mecloretamina
	Nitrosoureas	Carmustina Estramustina Lomustina Estreptozocina
	Etileniminas y metilmelaminas	Altretamina (hexametilmelamina) Tiotepa
	Alquilsulfonatos	Busulfan
	Triazenos	Dacarbazina Procarbazina
ANTIMETABOLITOS	Antagonistas de pirimidinas	Citarabina Tegafur Floxuridina 5-azatidina 5-fluorouracilo Ftorafur Gemcitabina
	Antagonistas de purinas	Tioguanina Azatioprina Mercaptopurina Cladribina
	Antagonistas de adenosina	Fludarabina Pentostatina
	Antagonistas de ácido fólico	Metotrexato Trimetrexato Raltitrexed
COMPLEJOS DE PLATINO		Carboplatino Cisplatino Oxaliplatino
ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS	Antraciclinas	Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitoxantrona Pirarubicina Amsacrina
	Otros	Bleomicina Mitomicina C Actinomicina D/ Dactinomicina Mitramicina
PRODUCTOS DE ORIGEN NATURAL	Alcaloides del podofilo	Etopósido Tenipósido
	Alcaloides de la vinca	Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina
	Taxoides	Docetaxel Paclitaxel
OTROS ANTINEOPLÁSICOS	Derivados de camptotecina	Irinotecan Topotecan
	Enzima	L-Asparaginasa
	Supresor adrenocortical	Aminoglutetimida
		Hidroxiurea Mitotano

*Azatioprina: es un promedicamento que se metaboliza a 6-mercaptopurina que interfiere la síntesis de bases púricas. Tiene acción inmunosupresora.

Tabla 2 Agentes citostáticos y su mecanismo de acción

<u>Agente antineoplásico</u>	<u>Grupo</u>	<u>Mecanismo de acción</u>
Amsacrina	Antibióticos citostáticos	Inhibidor topoisomerasa II Inhibe la síntesis de ADN
L- Asparaginasa	Enzima	Inhibidor de la síntesis de proteínas Inhibición retardada de la síntesis de ADN y ARN
Bleomicina	Antibiótico citostático	Escinde las cadenas de ADN
Busulfán	Agente alquilante (alquilsulfonato)	Alquilante del ADN Inhibidor de la replicación del ADN
Carmustina	Agente alquilante (nitrosourea)Otros: lomustina, estreptozocina	Alquilante del ADN Inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas
Ciclofosfamida	Agente alquilante (mostaza nitrogenada). Otros: ifosfamida, melfalán, clorambucilo, trofosfamida	Medicamento activado: Alquilante de ADN Inhibidor síntesis de ADN, ARN y proteínas
Cisplatino	Complejos de platino Otros: carboplatino, oxaliplatino	Inhibe la síntesis de ADN estableciendo enlaces inter e intracatenarios
Citarabina	Antimetabolito (antagonista de purina)	Inhibe la síntesis de ADN Inhibe DNA polimerasa
Cladribina	Antimetabolito (antagonista de purina)	Inhibidor de ribonucleótido Sintetasa Inhibidor reparación del ADN
Clorambucilo	Agente alquilante	Alquilante del ADN Interfiere la replicación del ADN y la transcripción del ARN
Dacarbazina	Agente alquilante (triazeno)	Alquilante del ADN Inhibidor de la síntesis de novo de purinas
Docetaxel	Derivados del taxano Otros: paclitaxel	Inhibición de la mitosis (inhibición despolimerización de tubulina)
Etopósido	Alcaloide del podofilo alcaloide Otros: tenipósido	Inhibidor topoisomerasa II Inhibidor reparación ADN
Fludarabina	Antimetabolito (antago. De adenosina) Otros: pentostatina	Inhibidor síntesis ADN

<u>Agente antineoplásico</u>	<u>Grupo</u>	<u>Mecanismo de acción</u>
5-fluorouracilo	Antimetabolito (antag, de pirimidina)Otros: azacitina, citarabina,gemcitabina, tegafur	Inhibidor síntesis ADN y ARN
Irinotecan	Derivados de camptotecina Otros: topotecan	Inhibidor topoisomerasa I Inhibidor síntesis ADN y ARN
Mercaptopurina	Antimetabolito (antagonista de purina). Otros: 6-tioguanina	Inhibición síntesis de purina Inhibidor síntesis de ADN
Metotrexato	Antimetabolito (antagonista de ácido fólico)	Inhibidor síntesis de ADN. También de ARN y proteínas.
Mitomicina	Otros antibióticos citostáticos Otros: actinomicina D	Mitomicina activada: interfiere síntesis de ADN. A dosis altas puede inhibir la síntesis de ARN y proteínas
Mitoxantrona	Antibiótico citostático	Inhibidor topoisomerasa II Se fija al ADN inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas
Mitramicina	Antibiótico citostático	Intercala ADN y bloquea síntesis de ARN
Raltitrexed	Antimetabolito del ácido fólico	Inhibidor de la síntesis de ADN y proteínas
Tiotepa	Agente alquilante (etileniminas)	Alquilante del ADN Inhibidor replicación ADN
Vinblastina	Derivados de la vinca Otros: vincristina, vindesina, vinorelbina	Inhibidor de la mitosis (metafase) Inhibición polimerización de tubulina

II.- ACCIONES

La acción de los agentes citostáticos está dirigida a suprimir la proliferación del tumor. Para ello actúan sobre la maquinaria reproductora, bien sobre el ADN, el ARN o sobre componentes citoplasmáticos imprescindibles para la división celular (citoesqueleto, microtúbulos). En otras ocasiones el objetivo es inhibir la síntesis proteica.

Seguidamente, se detallan las diferentes acciones que pueden ejercer:

- **AGENTES ALQUILANTES Y FORMADORES DE ENLACES EN EL ADN:** Los agentes alquilantes muestran gran afinidad por el ADN y las proteínas, a los que adicionan sus radicales altamente reactivos. Así producen enlaces entre cadenas de ADN y otras transformaciones, impidiendo su replicación y transcripción de ARN. Su acción tiene lugar en cualquier fase del ciclo celular.
- **ANTIMETABOLITOS:** actúan en la fase de síntesis del ciclo celular porque interfieren en la síntesis de ADN y ARN. La mayoría son análogos estructurales de los metabolitos que normalmente intervienen en los procesos de crecimiento y división, incorporándose a las moléculas de ADN y ARN, transmitiendo falsos mensajes. Otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales. Su eficacia, en general, es máxima cuando la proliferación celular es rápida.
- **INHIBIDORES DE LA MITOSIS:** Ejercen su acción citotóxica porque tras unirse a la tubulina inhiben la mitosis. La acción en los microtúbulos varía:
 - pueden inhibir su formación: alcaloides de la Vinca, o por el contrario
 - incrementarla y estabilizarla haciéndola poco funcional (taxanos).

Son activos en una determinada fase del ciclo celular, provocando su cese en metafase.

➤ INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS:

- Inhibidores de la topoisomerasa I: topotecan e irinotecan
- Inhibidores de la topoisomerasa II: derivados del podofilo (etopósido y tenipósido) y por antibióticos antraciclínicos (daunorubicina, doxorubicina).

➤ ANTIBIÓTICOS: son de origen y estructura muy diversos y su mecanismo de acción también puede ser diferente: intercalarse entre cadenas de ADN, inhibir topoisomerasas y alterar la membrana celular. La mayoría no son específicos de ciclo celular.

➤ ENZIMAS: La L-Asparaginasa rompe el aminoácido asparragina, privando de su actividad a la célula que no es capaz de sintetizarlo.

Un mismo agente citotóxico puede actuar por varios mecanismos, o en varios niveles en función de su concentración, una detallada exposición de los agentes antineoplásicos y sus mecanismos de acción se resumen en el anexo III.

III.- ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

El conocimiento de las características farmacocinéticas de los medicamentos citostáticos, así como de su variabilidad interindividual, es de gran importancia a la hora de optimizar la terapia antineoplásica.

ABSORCIÓN

La gran mayoría de los medicamentos antineoplásicos son administrados por vía parenteral, por ello, el proceso de absorción no es generalmente considerado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que para algunas neoplasias se utilizan medicamentos citostáticos orales (clorambucilo para leucemia linfocítica crónica o melfalán para mieloma múltiple) en los que debe tenerse en cuenta la posible variabilidad. Además, agentes, tales como melfalan y etopósido se caracterizan por presentar una biodisponibilidad altamente variable, que puede acentuarse con la administración concomitante de otros agentes antineoplásicos.

DISTRIBUCIÓN

El proceso de distribución va a estar condicionado por los cambios que pueden producirse en el tamaño corporal o en la relación masa grasa/masa total para un paciente determinado. Así, la distribución de medicamentos lipofílicos, que incluyen la mayoría de los medicamentos citostáticos de origen natural y sus análogos, puede alterarse si se modifica la relación masa grasa/masa total. Asimismo, es altamente conocida la acumulación de metotrexato en aquellos pacientes que presentan ascitis o efusiones pleurales, retrasándose su aclaramiento.

Otro aspecto a destacar es la capacidad de unión a proteínas plasmáticas de estos medicamentos, que si bien las modificaciones en la tasa de unión son comunes, raramente afectan al resultado clínico. Medicamentos tales como alcaloides de la vinca y etopósido se unen ampliamente a proteínas, pudiendo verse afectado su aclaramiento ante cambios en la fracción unida. Es especialmente importante tener en cuenta la unión a proteínas en la medición e interpretación de las concentraciones totales plasmáticas de medicamento, ya que una disminución de la unión a proteínas

resultará en un incremento relativo de la fracción libre del medicamento farmacológicamente activo.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Muchos agentes antineoplásicos son metabolizados o excretados por el hígado, pudiendo presentar una eliminación alterada en aquellos pacientes con cáncer avanzado que tienen anormalidades en los tests de función hepática o lesiones conocidas en la masa hepática, y que generalmente se encuentran en situación de malnutrición significativa. El conocimiento de esta eliminación alterada llega a ser importante en la optimización de la dosificación de quimioterapia.

El problema radica en que no es fácilmente predecible si el metabolismo o eliminación hepática se van a ver alteradas. Ciertamente, es altamente probable que pacientes con hiperbilirrubinemia severa tengan la eliminación alterada. Sin embargo, en pacientes con niveles séricos normales de bilirrubina se pueden alcanzar niveles tóxicos del medicamento por una disminución de su aclaramiento cuando estos pacientes presentan niveles de albúmina sérica disminuídos (esto ocurre para antipirinas, vinblastina y trimetoxate). Por tanto, pacientes con niveles de albúmina sérica $< 2,5$ g/L pueden tener un riesgo incrementado de toxicidad y son candidatos a una reducción de la dosis de agentes que requieren metabolismo o excreción hepática.

En contraste, alteraciones de la función renal generalmente se correlacionan con modificaciones en el aclaramiento renal de medicamentos, ya que éste tiende a correlacionarse con el aclaramiento de creatinina. Esto ha sido bien establecido para carboplatino, donde existe una firme relación entre la función renal y el aclaramiento de carboplatino, que puede ser usado prospectivamente para modificar la dosis de carboplatino y evitar toxicidad.

IV. VÍAS DE ELIMINACIÓN

La mayoría de los medicamentos citostáticos y sus metabolitos son eliminados del organismo por excreción renal o heces como metabolitos activos o inactivos. Algunos son también excretados en saliva y sudor. La eliminación de los medicamentos citostáticos depende del medicamento administrado, la dosis, duración de la terapia, vía de administración y función hepática y renal.

La presencia de medicamentos citostáticos en las excretas puede prolongarse tras su administración por un periodo que oscila entre 48 horas y 7 días.

Por ser potencialmente tóxicas las excretas de estos pacientes deberán ser manipuladas con precaución y se eliminarán diluidas en gran cantidad de agua. Por regla general, deberán considerarse peligrosas al menos 48 horas después de finalizar el tratamiento.

En la siguiente tabla se listan aquellos medicamentos que requieren alargar el periodo de precaución y su periodo de precaución en días para el manejo de las excretas de los pacientes tras ser sometidos al tratamiento quimioterápico.

Medicamentos que requieren alargar el periodo de precaución para el manejo de excretas tras la quimioterapia (Periodo de precaución una vez finalizada la administración)

Citostático	Orina	Heces
Bleomicina	3 días	
Carmustina	4 días	
Cisplatino	7 días	
Ciclofosfamida	3 días	5 días
Dactinomicina	5 días	
Daunorubicina	6 días	7 días
Doxorubicina	6 días	7 días
Epirubicina	3 días	
Etopósido	3 días	5 días
Fludarabina	3 días	
Idarubicina	3 días	2 días
Melfalán	2 días	7 días
Mercaptopurina	2 días	5 días
Metotrexato	3 días	7 días
Mitoxantrona	6 días	7 días
Oxaliplatino	3 días	
Paclitaxel	3 días	3 días
Procarbazina	3 días	
Tenipósido	3 días	
Tiotepa	3 días	
Alcaloides de la Vinca	4 días	7 días

BIBLIOGRAFÍA:

- Allwood M., Stanley A., Wright P. The cytotoxic handbook. 3ª edición. 1997.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1999.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. 1999.
- Farmacia Hospitalaria. 2ª edición. 1992.
- Flórez J., Armijo JA., Mediavilla A. Farmacología Humana. 3ª edición. 1997.
- Guía de actualización en terapéutica oncológica. 1997, 1998. Grupo de trabajo en farmacia oncológica. Amgen.
- Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31st. Edition.
- Medicamentos citostáticos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. 2ª edición.
- Perry MC. The Chemotherapy Source Book. 2nd. Edition. 1996.

ANEXO IV
SÍNTOMAS Y MANIFESTACIONES
REFERIDOS A PERSONAS SOMETIDAS A
TRATAMIENTO CON CITOSTÁTICOS

ANEXO IV

SÍNTOMAS Y MANIFESTACIONES REFERIDOS A PERSONAS SOMETIDAS A TRATAMIENTO CON CITOSTÁTICOS

Todos los síntomas y manifestaciones que aparecen en las tablas siguientes sólo pueden servir de hipotética referencia, en cuanto al riesgo de su manipulación.

Tabla 1: DERMATITIS ASOCIADA A QUIMIOTERÁPICOS	
Quimioterápico	Tipo de reacción
Aminoglutetimida	Rash eritematoso maculopapular
Azacitidina	Rash pruriginoso (raro)
Bleomicina	Rash, urticaria, hinchazón eritematosa, hiperqueratosis
Carboplatino	Rash (raro)
Carmustina	Rubor facial y/o de cuello transitorio, rash, prurito
Clorambucilo	Ocasionalmente, dermatitis
Citarabina	Rash
Dacarbazina	Rubor facial y/o de cuello transitorio
Dactinomicina	Rash acneiforme, foliculitis
Daunorubicina	Rash, urticaria
Epirubicina	Dermatitis
5-fluorouracilo	Dermatitis
Floxuridina	Rash, prurito (raro)
Leuprolida	Eritema, rash cutáneo
Hidroxiurea	Rash
Isotretinoína	Piel seca, prurito, descamación
Mecloretamina	Tópico: alergia de contacto
Metotrexato	Rash, urticaria
Mitomicina	Rash, fotosensibilidad
Pentostatina	Rash, piel seca
Plicamicina	Dermatitis, rubor facial
Procarbazina	Rubor facial si se asocia con consumo de alcohol, rash cutáneo, fotosensibilidad
Tomudex	Rash
Tretinoína	Piel seca, prurito, ligera descamación
Trimetrexato	Rash

Tabla 2: CAMBIOS UNGUEALES	
Quimioterápico	Efecto
Bleomicina	Pérdida ungueal
Ciclofosfamida	Hiperpigmentación
Doxorubicina	Hiperpigmentación
5-fluorouracilo	Rotura y pérdida ungueal
Hidroxiurea	Uñas quebradizas

Tabla 3: CAMBIOS DE PIGMENTACIÓN ASOCIADOS A LA QUIMIOTERAPIA	
Agente	Cambio en la pigmentación
Bleomicina	Estrías lineales hiperpigmentadas en el tronco, hiperpigmentación sobre pequeñas articulaciones
Busulfan	Oscurecimiento cutáneo generalizado, hiperpigmentación
Carmustina	Hiperpigmentación tras eritema
Ciclofosfamida	Hiperpigmentación en áreas expuestas a la luz solar
Dactinomicina	Hiperpigmentación
Doxorubicina	Hiperpigmentación de la mucosa oral
5-fluorouracilo	Fotosensitividad, hiperpigmentación
Metotrexato	Fotosensitividad, hiperpigmentación
Tiotepa	Hiperpigmentación (en áreas sometidas a vendaje oclusivo)

Tabla 4: RIESGO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Alto riesgo	Riesgo bajo o moderado	Riesgo escaso
L-Asparaginasa Paclitaxel	Antraciclinas Bleomicina Carboplatino Cisplatino Ciclosporina Docetaxel Etopósido Melfalan IV Metotrexato Procarbazina Tenipósido	Citarabina Ciclofosfamida Clorambucilo Dacarbazina 5-fluorouracilo Ifosfamida Mitoxantrone

Tabla 5: SIGNOS Y SÍNTOMAS DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Sistema	Síntomas subjetivos	Signos objetivos
Respiratorio	Disnea, dificultad para hablar	Estridor, broncoespasmo, disminución del murmullo vesicular
Piel	Prurito, urticaria	Cianosis, urticaria, angioedema
Cardiovascular	Dolor torácico, incremento de la frecuencia cardiaca	Taquicardia, hipotensión, arritmias
SNC	Discinesias, agitación, ansiedad	Disminución de reflejos, pérdida de conciencia
Gastrointestinal	Dolor abdominal, náuseas	Incremento de los sonidos intestinales, diarrea, vómito

Tabla 6: TOXICIDAD PULMONAR ASOCIADA A LA QUIMIOTERAPIA

Quimioterápico	Frecuencia			Comentario
	Frecuente (0 – 50%)	Poco frecuente (< 30%)	Rara (< 5%)	
L-Asparaginasa			X	No hay nada descrito reseñable
Azatioprina			X	No hay nada descrito reseñable
Bleomicina	X			Relacionado con la dosis. El riesgo aumenta con la edad
Busulfan		X		Período de latencia largo, más común al inicio de los síntomas
Carmustina	X			Relacionado con la dosis. Posible retraso años inicio síntomas
Clorambucilo			X	No hay nada descrito reseñable
Ciclofosfamida		X		La incidencia puede incrementarse al aumentar la dosis
Citarabina		X		El riesgo aumenta con dosis altas
Dactinomicina		X		Documentado al asociarse con radioterapia
Doxorubicina		X		Documentado al asociarse con radioterapia
Etopósido			X	No hay nada descrito reseñable
Fludarabina		X		No hay nada descrito reseñable
Ifosfamida			X	No hay nada descrito reseñable
Lomustina		X		No hay nada descrito reseñable
Melfalan			X	No hay nada descrito reseñable
Metotrexato		X		La frecuencia puede aumentar si se asocia a etopósido
Mitomicina	X			Puede interactuar con oxígeno, ciclofosfamida y radioterapia
Pentostatina			X	No hay nada descrito reseñable
Procarbazina			X	No hay nada descrito reseñable
Tenipósido			X	No hay nada descrito reseñable
Vincristina		X		Sólo observado cuando se administra con mitomicina
Vinblastina		X		Sólo observado cuando se administra con mitomicina
Vindesina		X		Sólo observado cuando se administra con mitomicina
Vinorelbina		X		Sólo observado cuando se administra con mitomicina

Tabla 7: POTENCIAL EMÉTICO DE QUIMIOTERÁPICOS (ADMINISTRADOS EN SOLITARIO)

Muy alto (> 90%)	Alto (60 – 90%)	Moderado (30 – 60%)	Bajo (0 - 30%)
Cisplatino	Azacitidina	Altretamina	Bleomicina
Ciclofosfamida *	Carboplatino	Amsacrina	Busulfan
Citarabina *	Carmustina	L-Asparaginasa	Cladribina
Dacarbazina	Ciclofosfamida	Daunorubicina	Clorambucilo
Mecloretamina	Dactinomicina	Doxorubicina	Citarabina
Melfalan *	Lomustina	Epirubicina	Docetaxel
Estreptozocina		Idarubicina	Etoposido
		Ifosfamida	5-fluorouracilo
		Mitomicina	Floxuridina
		Mitoxantrone	Fludarabina
		Pentostatina	Hidroxiurea
		Plicamicina	Irinotecan
		Procarbazina	Melfalan
		Topotecan	Metotrexato
			Paclitaxel
			6-Mercaptopurina
			Tioguanina
			Tiotepa
			Tomudex
			Trimetrexato
			Vinblastina
			Vincristina
			Vinorelbina

*En dosis altas

Tabla 8: QUIMIOTERÁPICOS QUE PUEDEN AFECTAR LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Carboplatino	Doxorubicina
Carmustina	Melfalan
Ciclofosfamida	Mitomicina
Dactinomicina	Plicamicina
Daunorubicina	Vincristina

Tabla 9: FACTORES DE RIESGO DE TOXICIDAD CARDIACA ASOCIADA AL USO DE ANTRACICLINAS

Factor de riesgo	Comentario
Acumulación de dosis	El riesgo disminuye en un 10% para dosis inferiores a 450 mg/m ² ; se incrementa linealmente con dosis superiores a 550 mg/m ²
Esquema de administración	Los picos de concentración de estos medicamentos en plasma parecen constituir un importante factor. Existe menos toxicidad con dosis bajas, administraciones más frecuentes e infusión continua
Radiación en el mediastino	Factor de alto riesgo
Enfermedad cardiaca preexistente	Si bien no se conoce el mecanismo, parece aumentar la incidencia
Edad	Niños pequeños y adultos de más de 70 años parecen presentar un mayor riesgo
Otros quimioterápicos asociados	Si bien los datos no son del todo concluyentes, parece que aumenta el riesgo cuando se administra de forma combinada con ciclofosfamida, etopósido, dactinomicina, mitomicina, melfalan, vincristina, bleomicina y dacarbazina
Sensibilidad individual	Amplia variabilidad

Tabla 10: VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE NEUROTOXICIDAD DE LOS CITOSTÁTICOS

Área funcional	Normal	Anormal
Cerebro		
Estado mental	Intelecto Memoria Juicio Pensamiento abstracto	Confusión Pérdida de memoria Cambios en el nivel de conciencia Delirium/psicosis Disfunción cognitiva
Sistema Nervioso Periférico		
Sensitivo	Arcos reflejos Tacto Temperatura Vibración Dolor Propiocepción	Disminución de los reflejos tendinosos profundos Entumecimiento, hormigueo Disminución de la capacidad sensitiva Disminución de la capacidad sensitiva Dolor abdominal, dolor mandibular Ataxia sensitiva
Motor	Movimiento voluntario	Debilidad muscular
Sistema Nervioso Autónomo		
	Intestino y función vesical	Constipación/ileo Incontinencia urinaria Atonía vesical Dolor abdominal cólico
Cerebelo		
	Mantenimiento del tono muscular Equilibrio Coordinación motora y sensorial	Ataxia Dismetría Disdiadococinesia Nistagmus horizontal

De Meehan J, Johnson B: *The neurotoxicity of antineoplastic agents*. In Hubbard S, greene P, Knobf M, eds: *Currents issues in cancer nursing practice*. Philadelphia, 1.991, JB Lippincott, pp 1-11.

Tabla 11: VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE NEUROTOXICIDAD DE LOS CITOSTÁTICOS (continuación)

Área funcional	Normal	Anormal
Meninges		
	Recubren y protegen el cerebro y la médula espinal	Meningismo Paraplejia Ceguera
Pares Craneales		
Olfatorio	Olfato	
Óptico	Visión	Neuritis óptica Papiledema Ceguera/visión borrosa Neuritis retrobulbar
Oculomotor	Regulación del movimiento ocular	Diplopia
Motor ocular externo	Movimientos extraoculares	Nistagmus Ptosis
Trigémino	Masticación	Dolor mandibular
Facial	Expresión facial Sentido del gusto	Parálisis facial Alteraciones en el gusto
Auricular	Audición Equilibrio	Tinnitus Pérdida de audición Nistagmus Vértigo
Glossofaríngeo	Deglución Gusto	Disfagia Alteraciones en el gusto
Vago	Voz Deglución	Disfonía Ronquera Disfagia

De Meehan J, Johnson B: *The neurotoxicity of antineoplastic agents*. In Hubbard S, Greene P, Knob M, eds: *Currents issues in cancer nursing practice*. Philadelphia, 1991, JB Lippincott, pp 1-11.

Tabla 12: CITOSTÁTICOS Y SU EFECTO NEUROTÓXICO	
Metotrexato intratecal Citarabina Intratecal Tiotepa intratecal	Mielopatía aguda
Cisplatino Procarbazina Paclitaxel Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Neuropatía autonómica
Altretamina Citarabina 5-fluorouracilo Ifosfamida Vinblastina Vincristina	Síndromes cerebelosos
L-Asparaginasa Azacitidina Busulfan (altas dosis) Citarabina (altas dosis) Carmustina Cladribina Cisplatino Ciclofosfamida 5-fluorouracilo Fludarabina Ifosfamida Metotrexato Mitotane Pentostatina Procarbazina	Encefalopatía (cerebral)
Altretamina Azacitidna Carboplatino Cladribina Cisplatino Citarabina Didanosina Etopósido Fludarabina Paclitaxel Procarbazina Tiotepa (altas dosis) Tenipósido Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Neuropatía periférica

BIBLIOGRAFÍA

- De Meehan J, Johnson B: The neurotoxicity of antineoplastic agents. In Hubbard S, Greene P, Knobf M, eds: Current issues in cancer nursing practice. Philadelphia, 1991, JB Lippincott, pp 1-11.
- Fischer DS, Tish-Knobf M, Durivage HJ. The Cancer Chemotherapy Handbook. Ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 1997.
- Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias. Serie: Documentos Técnicos nº 2. Riesgos y Prevención en el manejo de Soluciones Citostáticas. Bristol-Myers SAE. Imprenta de la Universidad de Málaga. 1985

**APÉNDICE
GUÍA PARA LA MANIPULACIÓN
DE AGENTES CITOSTÁTICOS**

GUÍA DE MANEJO DE AGENTES CITOSTÁTICOS

1. RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS CITOSTÁTICOS

La recepción se debe realizar en sitio único y controlado por personal con conocimiento del producto que maneja. Los fabricantes deben garantizar que el envío se realiza en las condiciones adecuadas para evitar contaminaciones y accidentes y una conservación adecuada.

El lugar de almacenamiento debe ser adecuado para evitar posibles caídas y roturas de envases, sin olvidar las condiciones especiales de almacenamiento. El personal debe conocer las medidas a tomar en caso de rotura. Sería conveniente su almacenamiento en una zona independiente.

2. PREPARACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Se puede definir el proceso de preparación de citostáticos como el proceso en el que a partir del producto que se recibe del laboratorio fabricante se obtiene la disolución, preparación o mezcla de citostáticos en las condiciones adecuadas para su administración al paciente. Es en este proceso donde se encuentran los mayores riesgos de inhalación del producto.

Se recomienda la centralización de la preparación de medicamentos citostáticos en los servicios de farmacia de hospitales con el fin de garantizar, en general, una mayor seguridad para el trabajador y el medio ambiente, así como una mejora en la calidad y seguridad tanto en la preparación del producto como para el paciente.

2.1. AREA DE PREPARACIÓN

El área de preparación de medicamentos citostáticos debe reunir una serie de características mínimas, tales como:

- Área o zona aislada físicamente del resto del servicio en la que no se realicen otras operaciones
- Sin recirculación de aire ni aire acondicionado ambiental
- Habitación separada con presión negativa
- Campana de flujo laminar vertical
- Acceso limitado solamente al personal autorizado
- El suelo del recinto donde se encuentra ubicada la cabina no se barrerá y se limpiará con una fregona de uso exclusivo y lejía

2.2. PROTECCIÓN AMBIENTAL

La preparación de mezclas de agentes citostáticos deben realizarse en cabina de seguridad biológica.

Son imprescindibles para sustraer al trabajador del alcance del medicamento, están dotadas de un sistema de impulsión de aire filtrado que consigue que la zona de trabajo esté protegida y por tanto el trabajador, además de ser un flujo laminar lo que significa que se evitan las turbulencias. Dentro de ellas se descartan las de flujo laminar horizontal, que enviarían el aire hacia el lugar de trabajo y se muestran más útiles las de flujo laminar vertical, que impulsan el aire desde la parte superior a la superficie de trabajo y lo aspiran por rejillas u orificios.

Hay varios tipos de **cabinas de seguridad biológica de flujo laminar vertical**, cuyas características son las siguientes:

a) Cabinas de seguridad biológica clase I

No se recomienda su utilización en el manejo de citostáticos. Son cabinas diseñadas para la protección del manipulador y del ambiente, pero no del producto. Presentan en su diseño un solo filtro HEPA situado en la salida de aire de la cabina de seguridad biológica al exterior, pero el aire que entra del exterior, y no se expulsa, no pasa por el filtro HEPA antes de llegar a la zona de trabajo. NO existe, por tanto, recirculación de aire.

b) Cabinas de seguridad biológica clase II

El funcionamiento de este tipo de cabinas es el siguiente: el flujo de aire vertical se filtra a través de un filtro HEPA y alcanza la superficie de trabajo de la cabina, tras lo cual pasa a través de un filtro HEPA y por una bomba es impulsado, parte de nuevo a la zona de trabajo, y parte fuera de la cabina. Esta porción de aire que se elimina al exterior es la responsable de que en la zona de trabajo se cree una presión negativa, que se compensará con la entrada de aire del ambiente. La cortina de aire del exterior, introducido a través del frontal de la mesa de trabajo, mantiene el recinto bajo presión negativa, garantizando la máxima protección del operador. El aire expulsado pasa a través de un filtro HEPA antes de ser expulsado. Estas cabinas proporcionan protección ambiental, al manipulador y al producto.

Las Cabinas de Seguridad Biológica de clase II se clasifican a su vez en:

b.1) Tipo A: reciclan el 70% del aire circulante y expulsan el 30% restante, previo paso por un filtro HEPA, al propio recinto en el que está instalado la cabina.

b.2) Tipo B: En este tipo de cabinas el aire extraído se vierte al exterior del recinto, diluyéndose en la atmósfera.

- **Tipo B1:** recicla el 30% del aire circulante y expulsa el 70% al exterior.
- **Tipo B2:** expulsan el 100% del aire circulante. El aire introducido procede del recinto, siendo impulsado por la parte superior un 60% (que crea el flujo laminar), previo paso por un filtro HEPA, mientras el 40% restante penetra por la abertura frontal de la cabina.
- **Tipo B3:** Recicla el 70% del aire y extrae el 30% al exterior del recinto.

c) Cabinas de seguridad biológica clase III. Aisladores.

Son zonas de trabajo totalmente cerradas (aisladas), herméticas a gases. La manipulación de los medicamentos citostáticos u otros medicamentos peligrosos se realiza mediante guantes de goma unidos a la cabina. Existen modelos que incorporan trajes herméticos de goma de medio cuerpo que permiten introducirse al manipulador al

área de trabajo para realizar las distintas operaciones. La cabina se puede mantener bajo presión negativa o positiva, no obstante, cuando se manipulan medicamentos citostáticos se recomienda hacerla bajo presión negativa. El aire se introduce a través de filtros HEPA y se extrae generalmente mediante una doble filtración HEPA. No se requiere flujo laminar. Durante su utilización, la cabina se mantiene sellada.

Presenta la ventaja respecto a las cabinas clase II de no requerir un área de trabajo limpia para su ubicación.

Cabinas de seguridad biológica	CLASE I	II A	II B 1	II B 2	II B 3	CLASE III
Aire extraído	100%	30%	70%	100%	30%	
Aire recirculado	-	70%	30%	-	70%	
Salida del aire	Al lugar de trabajo	Al lugar de trabajo	Al exterior	Al exterior	Al exterior	
Extracción con filtro HEPA	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Adecuadas para trabajo con.....	Biológico bajo-moderado riesgo cuando no se requiere protección del producto	Biológico bajo/moderado riesgo sin contaminantes tóxicos volátiles	Biológico bajo-moderado riesgo con mínimos contaminantes químicos	Biológico bajo/moderado riesgo con contaminantes químicos	Biológico Bajo/moderado riesgo con mínimos contaminantes químicos	
Otro nombre	Vitrinas de gases			De extracción total		Herméticamente cerradas
Velocidad del aire		0.3 m/sg.	0.5m/sg.	0.5m/sg.		
Defecto	Entra aire del local		Difícil mantener el flujo laminar			Difícil mover el material
Presión en conductos		Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	

Se aconsejan las cabinas de Clase IIB o las de III, pero no basta con disponer de estas cabinas para garantizar las condiciones de seguridad. En principio es imprescindible disponer de un emplazamiento adecuado para las cabinas, con el fin de eludir turbulencias de aire en el frente de las mismas y por ello deberá evitarse su localización en:

- Zonas de paso de personal
- Zonas de influencia de sistemas de renovación-acondicionamiento de aire
- Zonas próximas a puertas y/o ventanas

2.3. Protección del manipulador

El personal responsable de la preparación de mezclas de citostáticos deberá ser cualificado, con conocimiento de los riesgos que corre si maneja de forma incorrecta estos medicamentos, así como de las condiciones que se exigen para cada forma farmacéutica.

En general, el material de protección personal utilizado es:

✓ **Guantes:**

1. Deberán lavarse las manos con agua y jabón antes de ponerse los guantes e inmediatamente después de quitárselos.
2. Se deben utilizar guantes estériles quirúrgicos de látex, con una concentración baja en proteínas, menos de 30 mg/g de guante para evitar posibles alergias. No se deben utilizar guantes de cloruro de polivinilo, puesto que son permeables a ciertos preparados. Se desaconseja la utilización de guantes con talco ya que pueden atraer partículas de citostáticos. Para la eliminación de citostáticos y gestión de sus residuos no se requieren guantes estériles.
3. Ningún guante es completamente impermeable a todos los citostáticos. La permeabilidad del guante depende del tipo de medicamento, tiempo de contacto y del grosor, material e integridad del guante.
4. Los guantes deberán cambiarse aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con citostáticos, e inmediatamente cuando se contaminen con algún citostático, cuando se rompan o al finalizar la sesión de trabajo.
5. Si se usa doble guante sin interferir con la técnica, a la hora de ponérselos, se pondrá primero un guante por debajo de la manga de la bata y por encima de ésta el otro guante. Llegado el momento de retirarlos se hará, en orden inverso, según la posición en que los encontremos (guante-bata-guante).

6. Hay que emplear doble guante o guantes de doble grosor (aproximadamente 0,45 mm en los dedos y 0,27 mm en la palma de la mano) para la limpieza de superficies, materiales y envases que contengan residuos de citostáticos y, especialmente, cuando hay riesgo de exposición por derrames.

Se utilizarán guantes en:

- La preparación de mezclas intravenosas de medicamentos citostáticos
- la manipulación de excretas de enfermos que recibirán tratamiento citostático
- la manipulación de los contenedores de residuos
- la preparación y reenvasado de dosis orales de medicamentos citostáticos
- tratamiento de derrames

✓ **Bata:**

1. El personal que manipula medicamentos citostáticos ha de usar bata de protección, estéril, preferentemente de un solo uso, de baja permeabilidad, con la parte delantera reforzada y cerrada, con abertura en la parte de detrás, mangas largas y puños elásticos ajustados.
2. Si existe exposición se cambiará inmediatamente.
3. El personal no puede salir del área de trabajo de (preparación de citostáticos) flujo laminar vertical con la bata puesta.

✓ **Mascarilla:**

1. En general, utilizará mascarilla todo el personal que trabaje en el área de flujo laminar. Si se trabaja en una cabina de seguridad biológica no es imprescindible utilizar mascarilla de protección respiratoria. Las mascarillas quirúrgicas no ofrecen protección respiratoria frente a los aerosoles citostáticos.
2. Cuando se trabaja fuera de una cabina de seguridad biológica, o con polvos, sustancias volátiles o cápsulas es obligatoria la protección con mascarillas de protección respiratoria. Las mascarillas a usar serán

aquellas que protejan contra aerosoles y sustancias cancerígenas, como pueden ser: FPP₂ S, FPP₂ S-V, FPP₂ S/L-V etc.

✓ **Gafas:**

1. No es necesario utilizar gafas de seguridad (con protectores laterales) cuando se trabaja en cabina de flujo vertical.

✓ **Gorro:**

1. Todo el personal que trabaje en el área de flujo laminar utilizará gorro desechable.
2. El gorro debe colocarse antes que la bata.

2.4. TRABAJO EN LA CABINA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL

Antes de la utilización de la cabina de seguridad biológica deben tenerse en cuenta una serie de recomendaciones:

□ Normas generales de limpieza y desinfección de la cabina de seguridad biológica

1. El ventilador de la cabina estará funcionando.
2. Se deben utilizar tejidos estériles de un solo uso, que no cedan partículas ni fibras, ligeramente humedecidos con solución desinfectante (alcohol 70°).
3. Se efectuará una limpieza con agua jabonosa y seguidamente se aplicará un desinfectante (alcohol 70°):
 - Para efectuar la limpieza no se debe verter agua ni otros líquidos directamente en la zona de trabajo, sino limpiar con la ayuda de trapos húmedos
 - Con una gasa estéril y guantes se realizará el arrastre siguiendo el sentido del flujo del aire y desde las áreas de menor a mayor contaminación. Primeramente, las paredes laterales de arriba hacia abajo y posteriormente la superficie de trabajo desde el fondo al exterior.
 - La limpieza y desinfección deberá realizarse en los siguientes casos:

- antes de comenzar cualquier trabajo en la cabina
 - una vez finalizado el trabajo en la cabina
 - siempre que cambie el programa de trabajo
 - en caso de producirse derrames
 - antes de realizar un test de control mecánico o biológico en la zona de trabajo
4. No debe mojarse el filtro HEPA mientras se limpia la cabina
 5. Durante la limpieza de la zona contaminada se llevará bata protectora y guantes de látex de un solo uso.
 6. Todo el material utilizado en la limpieza deberá considerarse residuo contaminado.

□ Normas generales de trabajo en la cabina de seguridad biológica

1. El personal manipulador debe conocer las características de la cabina
2. La cabina permanecerá en funcionamiento las 24 horas del día los 365 días del año. En el caso de desconectarse accidentalmente, se esperará al menos 20 minutos desde el inicio de su funcionamiento antes de realizar en ella cualquier manipulación. Se debería utilizar exclusivamente para el manejo de medicamentos citostáticos.
3. Se seguirán las normas de higiene habitualmente establecidas en áreas de trabajo estériles (ausencia de joyas, prohibición de comer, beber, uso de cosméticos ...).
4. La superficie de trabajo se cubrirá con un paño estéril por la parte de arriba absorbente y por abajo plastificado para recoger los posibles vertidos accidentales que pudieran producirse. El paño se cambiará después de cada sesión de trabajo o cuando se produzca un derrame.
5. Se limpiará cuidadosamente todo el material necesario para el trabajo con solución antiséptica (alcohol 70°) antes de su introducción en la cabina.
6. Dentro de la cabina solamente puede estar el material necesario para la manipulación y elaboración de citostáticos
7. Todo el material estará dentro de la cabina antes de empezar el trabajo y se esperarán de 2 a 3 minutos para restablecer las condiciones de flujo.
8. No ha de bloquearse la entrada o salida de aire con papel u objetos
9. No han de colocarse objetos en la parte superior de la cabina

10. No se debe trabajar ni deben colocarse objetos a menos de 8 cm de los lados y 10 cm del frente de la cabina. La manipulación debe realizarse en la zona donde existe corriente de flujo.
11. Los productos a manipular deben guardar una distancia entre ellos con objeto de mantener una corriente de flujo relativa, colocándose en el centro los estériles y los no estériles en la parte más externa.
12. Los movimientos de los brazos del operador, dentro y fuera de la cabina, deber ser mínimos para mantener la integridad de la presión negativa enfrente del operador.
13. "Smoke split", "zona de partición de humo": se llama así a la zona de la cabina donde el aire se divide en 2 direcciones, siendo específica de cada cabina. Es recomendable trabajar dentro de esta zona para aumentar la protección del operador. Se localiza fácilmente utilizando un generador de humo. Periódicamente se debe evaluar esta zona pues variaciones en su localización pueden ser indicativas de problemas en la campana. Estas revisiones no deben sustituir a los revisiones generales de la campana.

□ **Control de calidad**

1. Validación de la estructura de la cabina de flujo laminar vertical (preferiblemente cada 6 meses): revisiones de la propia cabina como de los sistemas de filtración (flujo de aire, filtros HEPA, características mecánicas y eléctricas).
2. Contaminación microbiológica del medio ambiente (cada 3 meses).
3. Validación del proceso establecido

2.5. TÉCNICA DE PREPARACIÓN:

La **reconstitución** de citostáticos requiere los siguientes materiales:

1. Jeringas: de mayor capacidad que el volumen de líquido a inyectar con objeto de mantener siempre en el vial una presión negativa. El tamaño de las jeringas debe ser el adecuado para no ocupar más de las $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad.
2. Equipos IV: las jeringas y los equipos IV deben ser de cono luer-lock. La colocación del equipo de administración en caso de perfusión intravenosa

o la eliminación de las burbujas de aire, debe realizarse antes de adicionar el citostático al fluido intravenoso.

3. Aguja: se usan las “agujas paja”, con filtros especiales y además con válvulas para equilibrar presiones.
4. Filtros de venteo hidrofóbicos: evitan la creación de presión positiva en los viales durante la preparación. El diámetro del poro es de 0,22 micras, reteniendo las partículas de líquidos, polvos y aerosoles superiores al mismo.
5. Gasas y paños estériles, papel absorbente
6. Contenedores para jeringas y agujas usadas
7. Bolsa impermeable para los residuos.
8. Contenedor de líquidos, etiquetado y con cierre hermético para deshecho de restos citostáticos.

Para evitar la formación de aerosoles debemos tener en cuenta que:

- Aguja: se introduce con el bisel hacía arriba en un ángulo de 45° hasta la mitad del bisel. A continuación se coloca la aguja en un ángulo de 90° y se introduce en el vial.
- Líquido reconstituyente: se inyecta manteniendo el vial de pie, a pequeñas emboladas, extrayendo después de cada una de ellas un poco de aire del vial.
- No se saca la aguja ni se separa de la jeringa
- La agitación se hace de forma circular y suavemente, sujetando cuidadosamente vial, jeringa y aguja.
- Extraer líquido del vial: se extrae un poco de aire, se invierte el vial, colocándolo boca abajo, se extrae líquido del vial procurando que no entre aire. Una vez extraído el líquido, se elimina el aire y se ajusta la dosis, extrayendo a continuación la aguja y la jeringa de una sola vez.

A continuación se detallan las normas de manipulación de medicamentos citostáticos intravenosos y orales:

1. Si el citostático se presenta en VIAL:

- Desinfección del tapón con alcohol 70° dejándolo evaporar

- Introducir la aguja en ángulo de 45° con la superficie del tapón, el bisel hacia arriba. Cuando haya penetrado la mitad del bisel la aguja se dispondrá perpendicular al tapón siguiendo una técnica que mantenga siempre una presión negativa en el interior del vial.
 - Se evitará la sobrepresión en el interior del vial (formación de aerosoles) utilizando filtros de venteo provistos de membrana hidrófoba con poros de 0,22 micras.
2. Si el citostático se presenta en AMPOLLAS:
- La apertura se realizará tras asegurarse que no queda producto en el cuello ni en la cabeza de la ampolla.
 - Utilizar una gasa estéril empapada en alcohol 70° que cubra el cuello de la ampolla para evitar posibles heridas y salpicaduras y disminuir la aerosolización.
 - Abrir la ampolla en dirección contraria al operador.
 - Cuando se disuelve polvo liofilizado contenido en ampollas, el diluyente debe ser introducido lentamente por la pared de la ampolla para humedecer lentamente el polvo y prevenir la formación de polvo.
3. Cuando se manipulen FORMAS ORALES de medicamentos citostáticos:
- Deben usarse guantes quirúrgicos de látex para manipular comprimidos y cápsulas de medicamentos citostáticos.
 - Los citostáticos orales deben ser reenvasados manualmente. No se debe utilizar la máquina reenvasadora de sólidos. También se pueden reenvasar manteniendo la protección del blister.
 - Deben tomarse enteros, no fraccionarlos ni triturarlos. En caso necesario debe realizarse en la cabina de seguridad biológica e introducirlos previamente en una bolsa de plástico para evitar la formación de polvo.
 - Si se presenta en forma de suspensión, se administra utilizando un vaso o con jeringa.
 - Hay que limpiar adecuadamente tanto el área como los útiles usados.
 - Tanto el material usado para la limpieza como el resto de preparaciones no utilizado se consideran residuo citostático.

3. DISPENSACIÓN DE PRODUCTOS CITOSTÁTICOS

Las condiciones que debe reunir un envase adecuado para la dispensación de las preparaciones o mezclas de citostáticos serían:

- Los envases deben diseñarse y utilizarse para contener únicamente productos citostáticos
- Resistencia mecánica a los golpes y a la presión
- Posibilidad de contener los derrames que se produzcan desde el envase primario
- Perfecta identificación de la preparación. La etiqueta debe contener información básica acerca de la identificación del paciente, contenido (solución intravenosa, medicamento, dosis), preparación (fecha y hora), condiciones de conservación y caducidad, y administración (fecha, vía, duración).
- Color opaco si son posibles las fotodescomposiciones

4. TRANSPORTE INTERNO DE PRODUCTOS CITOSTÁTICOS

Cuanto menor sea el recorrido de los preparados, menores son los riesgos de errores y de incidentes. Deberá realizarse de forma que se eviten roturas o derrames. El personal encargado deberá conocer las medidas a llevar a cabo en caso de que se produzca un accidente.

Los contenedores que alberguen estos productos para su transporte deben cumplir las siguientes características:

- Resistencia al transporte
- Contener exclusivamente el citostático
- Etiquetado adecuado. En el exterior de paquete se debe hacer constar la naturaleza del contenido y paciente destinatario.
- Aislante térmico para el necesario mantenimiento de la temperatura

5. ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

La administración de citostáticos requiere personas especialmente entrenadas en su manejo debido a los riesgos que puede sufrir el paciente y a la posibilidad de contaminación del manipulador y/o del ambiente. Estas personas deben estar familiarizadas con los riesgos de contaminación ambiental y con las técnicas apropiadas de administración para evitar la contaminación. También deben estar entrenados en las medidas a tomar en caso de producirse una contaminación accidental del paciente (derrames) o del personal sanitario y medio ambiente.

Los mayores riesgos de exposición durante el proceso de administración son:

- los fluidos corporales del paciente que contienen altos niveles del agente citostático
- agente citostático contaminante en el medio ambiente como resultado de un derrame, como ruptura del sistema intravenoso, goteo de la botella ...

5.1. PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS

La administración de citostáticos tiene que estar restringida a aquellos departamentos en que el personal sanitario esté adiestrado, tenga una experiencia suficiente en el manejo de estos medicamentos y conozca las medidas de actuación en caso de derrames, roturas o cualquier otro incidente.

❖ **Administración intravenosa:**

Cuando se va a administrar por vía intravenosa un medicamento citostático, el personal sanitario debe utilizar guantes de látex, análogos a los utilizados en la preparación de estos medicamentos, sin olvidar el lavado de manos antes y después de su uso. El mayor riesgo de exposición se presenta en los procesos de conexión y desconexión de los sistemas IV.

Para evitar el riesgo de accidentes (caídas y roturas, goteo de conexiones..) en la medida de lo posible se evitará el uso de botellas de vidrio y se recomienda el uso de conexiones luer-lock y purgar el sistema con suero fisiológico para evitar

la contaminación con el agente citostático. Para eliminar la burbuja de aire de la jeringa y la purga del sistema de infusión se utilizará una gasa u otro material absorbente, humedecido en alcohol 70° u otro antiséptico, en donde se recogerá la solución de medicamento que pueda ser vertida.

Antes de administrar la solución de medicamento citostático, se colocará un paño absorbente (plastificado por su parte interior) alrededor de la vía de administración del citostático para evitar la posible contaminación de ropa, mobiliario ...

Durante la administración IV se adoptarán las medidas necesarias para prevenir la extravasación (ver siguiente apartado).

Técnica de administración intravenosa:

- La expulsión de posibles burbujas de la jeringa se realizará colocando una gasa estéril impregnada de alcohol 70°.
- Al seleccionar el lugar de infusión, aunque no existe completo acuerdo, se recomienda el siguiente orden de preferencia: antebrazo > dorso de las manos > muñecas > fosa antecubital.
- Utilizar una infusión corta cuando el medicamento se administre en inyección IV directa. Administrar lentamente en “Y”.
- Comprobar la integridad de la vena y el flujo, así como la adecuada colocación del catéter y aguja. Ante cualquier anomalía seleccionar otro lugar.
- Al finalizar la administración del citostático lavar el equipo y la vena con suero de la infusión.

❖ Administración oral:

La administración de dosis orales de medicamentos citostáticos debe procurar ajustarse a unidades completas (comprimidos, grageas y/o cápsulas). Si no fuera posible, la dosis debería prepararse en forma de suspensión, disgregando el comprimido, gragea o cápsula en un líquido.

Si la suspensión no fuera posible y hubiera que fraccionar el comprimido, introduciremos éste en una bolsa de plástico para allí proceder a cortarlo.

Siempre que sea necesario se utilizarán guantes para evitar el contacto directo con los comprimidos o cápsulas.

Las suspensiones debe administrarse en vaso o preferiblemente con jeringa. Esta tiene la ventaja de que se pone dentro de la boca y así se minimiza la posibilidad de derrames.

❖ **Aplicación tópica:**

Para la administración de cremas o soluciones oleosas que contengan citostáticos deben usarse guantes extragrosos. Las áreas untadas con agentes citostáticos deben ser cubiertas para evitar la contaminación del medio ambiente.

6. TRATAMIENTO DE CONTAMINACIONES ACCIDENTALES, DERRAMES Y EXTRAVASACIONES DE CITOSTÁTICOS

6.1. TRATAMIENTO DE CONTAMINACIONES ACCIDENTALES

El personal encargado de la manipulación de medicamentos citostáticos se encuentra especialmente formado y entrenado para tal actividad, por lo tanto, no es frecuente que se produzcan exposiciones agudas a estos medicamentos. A pesar de ello, en las zonas donde se manipulen este tipo de medicamentos deben existir procedimientos escritos de actuación para saber en todo momento cómo se debe actuar ante una contaminación accidental.

Contaminación del personal

1. Contaminación del equipo protector sin llegarse a poner en contacto con la piel del manipulador, es necesario reemplazar inmediatamente los guantes y/o prendas contaminadas, lavar las manos y sustituirlos inmediatamente.
2. Si el agente citostático contacta directamente con la piel: se lavará inmediatamente la zona afectada con agua y jabón, durante unos 10 minutos. Si la piel se encontraba irritada, deberá ser examinada por un especialista.
3. Si el agente citostático salpica los ojos: enjuagar el ojo afectado con agua o solución isotónica durante al menos 15 minutos y luego acudir al especialista.

4. Aplicar el antídoto específico según el agente citostático.

6.2. TRATAMIENTO DE DERRAMES DE CITOSTÁTICOS

Los derrames accidentales se pueden producir en cualquier proceso en que esté presente un medicamento citostático (almacenamiento, preparación, transporte y/o administración), por lo que deberán estar previstos los procedimientos y materiales necesarios para realizar la recogida.

Estos derrames deben ser limpiados inmediatamente por personal formado para ello (informado de la protección que debe usar y los procedimientos a realizar). El equipo protector estará constituido por:

- Dos pares de guantes quirúrgicos de látex o guantes de doble grosor (aproximadamente 0,45 mm en los dedos y 0,27 mm en la palma de la mano)
- Bata desechable de baja permeabilidad
- Gafas de seguridad
- Mascarilla de protección respiratoria (tanto para limpiar derrames de polvo o líquido ya que puede generarse polvo o aerosoles en el ambiente)
- Calzas
- Gorro

Procedimientos de actuación:

1. Es muy importante evitar la formación de aerosoles, por lo que:
 - los líquidos deberán recogerse con gasas absorbentes
 - los sólidos y polvo deberán recogerse con gasas húmedas
2. Si existen fragmentos de vidrio, se deberán recoger con una paleta y nunca con las manos. Los fragmentos se deberán introducir en contenedores rígidos.
3. Si el derrame se produce en una zona de paso, el área deberá aislarse con el fin de evitar la dispersión de las sustancias vertidas.
4. Si el derrame afecta a la cabina de seguridad biológica, se deberá limpiar toda la cabina. Cuando el derrame es superior a 150 mL o es el contenido de un vial o ampolla es necesario realizar una decontaminación de todas las superficies interiores de la cabina después de haberse realizado una limpieza completa del derrame. En el caso que se vea afectado el filtro HEPA, se deberá interrumpir la utilización de la cabina hasta que el filtro sea reemplazado.

5. La limpieza se efectuará progresivamente de las zonas menos contaminadas a las más contaminadas.
6. Las áreas afectadas se deberán lavar 3 veces con una solución detergente seguida de agua limpia.
7. Todos los residuos recogidos y el material utilizado se deberán tratar como material contaminado a efectos de su eliminación, a excepción de los materiales reutilizables (gafas de seguridad, mascarilla de protección respiratoria).

El **EQUIPO DE DERRAMES** deberá estar ubicado en las zonas de preparación y administración de citostáticos y estar claramente identificado. Estará constituido por:

- Gafas antisalpicaduras
- Dos pares de guantes
- Bata de baja permeabilidad
- Calzas
- Gorro
- Material absorbente (que sea incinerable)
- Bolsas para residuos citostáticos
- Manoplas
- Paleta y escobilla desechables para recoger los fragmentos de vidrio
- Mascarilla de protección respiratoria
- Contenedor de objetos cortantes

NEUTRALIZANTES QUÍMICOS:

En la última normativa de la OSHA sobre manipulación de medicamentos peligrosos no se recomienda la neutralización química de derrames y/o residuos de citostáticos.

El proceso de neutralización química, cuando la normativa vigente lo permita, sólo estaría recomendada cuando:

- no sea posible la incineración
- no es posible la recogida del derrame según protocolos ya descritos
- existe un método validado para el agente derramado y conocemos el agente, el volumen necesario y el tiempo.

Neutralización química:

- Se considera un proceso complicado que precisa recursos, conocimientos y formación especializados.
- Los procedimientos de neutralización y los neutralizantes varían según los medicamentos, lo cual haría necesario disponer de muchos preparados, de caducidad limitada, que se aplicarían, según el medicamento de que se trate y su cantidad y/o concentración, en concentraciones diferentes y en tiempos distintos (algunos muy prolongados, que los hacen casi impracticables).
- No se conocen los neutralizantes para todos los medicamentos citostáticos.
- Las indicaciones de neutralización que se conocen se refieren a agentes individuales, planteándose el problema si tenemos que neutralizar el derrame de una mezcla de citostáticos.
- Con el proceso de neutralización química se corre el riesgo de generar un volumen de residuos superior al de partida y la formación de productos nuevos, en ocasiones más tóxicos o mutágenos, resultantes de la adición del neutralizante, así como la posible necesidad, para algunos productos, de realizar neutralización en campanas extractoras de humos.

Existen discordancias entre los métodos de neutralización publicados y es posible encontrar distintos neutralizantes para un mismo medicamento. Una lista de neutralizantes podría ser útil.

Neutralizantes químicos

fármaco citostático	Neutralizante
Amsacrina Idarubicina	Hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Asparaginasa	Ácidos o bases fuertes
Bleomicina	Hidróxido sódico 10% o permanganato potásico 1% (24 horas) o Hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Cisplatino	Diluir con abundante cantidad de agua y dejar en reposo 48 horas
Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina	Hipoclorito sódico (1% de cloro libre) (24 horas), hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Etopósido 5-fluorouracilo Vindesina	Hipoclorito sódico 5-10% (24 horas)
Pentostatina Vincristina	Hipoclorito sódico 5% (24 horas)
Vinblastina	Agua caliente, Hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Carmustina	Bicarbonato sódico 8,4% (24-48 horas)
Ciclofosfamida	Hipoclorito sódico 5% (24 horas) o hidróxido potásico 0,2M (1 hora)
Citarabina	Ácido clorhídrico (24 horas)
Dacarbazina	Ácido sulfúrico 10% (24 horas). Después lavar con abundante cantidad de agua en vertedero
Dactinomicina	Tratar con exceso de fosfato trisódico al 10% o Hidróxido sódico 20% (24 horas)
Gemcitabina	Ácido sulfúrico 0,5M y permanganato potásico 0,1 M (2 horas)
Ifosfamida	Hidróxido sódico 2 N en dimetil formamida (24 horas)
Melfalán	Tiosulfato sódico 5% en una solución de hidróxido sódico (24 horas)
Mitramicina	Fosfato trisódico 10% peso/volumen o hidróxido sódico 0,1 M
Mitomicina	Ácido clorhídrico 2-5% (12 horas) o hidróxido sódico del 2% al 5%
Mitoxantrona	Hidróxido sódico 5% (24 horas), Hipoclorito sódico 40% (24 horas)
Tiotepa	Diluir con abundante cantidad de agua hirviendo

6.3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Se define **extravasación** como la salida de líquido intravenoso hacia espacio perivascular. La incidencia de extravasaciones de agentes antineoplásicos durante la administración intravenosa se sitúa entre el 0,1 y el 6% de los pacientes.

IDENTIFICACIÓN DE LA EXTRAVASACIÓN

La identificación de la extravasación debe ser lo más precoz posible. Podemos sospechar una posible extravasación cuando desaparece el retorno venoso de sangre, disminuye el flujo de la perfusión, ante la presencia de hinchazón o eritema en torno al punto de la punción venosa o cuando el paciente refiera dolor, escozor o sensación de quemazón.

La comprobación de la sospecha puede hacerse mediante la aspiración con una jeringa a través de la cánula. Si no sale sangre, casi con toda seguridad estaremos frente a una extravasación, aunque si aparece sangre deberemos continuar la comprobación poniendo un torniquete próximo y por encima del lugar de la punción con lo que detendremos el retorno venoso y disminuirá la velocidad de goteo en el caso de que la cánula se encuentre en el interior del vaso.

PRECAUCIONES Y TRATAMIENTO DE LA EXTRAVASACIÓN

Consideraciones:

- Las recomendaciones de tratamiento son empíricas, generalmente basadas en modelos experimentales animales, en un número reducido de casos clínicos o en recomendaciones del fabricante.
- La rapidez en la instauración del tratamiento de la extravasación es decisiva para que sea eficaz. La diferenciación precoz entre el efecto irritante (flebitis), vesicante (extravasación) o de hipersensibilidad que es fundamental para adoptar las medidas apropiadas, plantea dificultades prácticas, ya que en todas las formas de toxicidad local pueden presentarse síntomas comunes (ej.: dolor) y un mismo

citostático puede dar lugar a varios tipos de toxicidad local (ej.: las antraciclinas se asocian a extravasación y a reacciones de hipersensibilidad).

- Al no haberse establecido un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos, la atención se centra en la prevención de la extravasación, ya que han sido identificados los posibles factores de riesgo y se han propuesto medidas preventivas.

FACTORES DE RIESGO FRENTE A LA EXTRAVASACIÓN:

1. Relacionados con el paciente:

- Pacientes que no pueden comunicar la sensación de dolor que se produce durante la extravasación
- Pacientes ancianos (mayor fragilidad vascular)
- Pacientes con historia de enfermedades vasculares periféricas, diabetes, síndrome de Raynaud.
- Pacientes que han recibido previamente radioterapia en la zona de punción o quimioterapia
- Pacientes sometidos a terapia intravenosa previa de larga duración

La extravasación es más frecuente en pacientes neoplásicos debido a que suelen presentar venopunciones múltiples, flebitis (limita los sitios de acceso venoso), linfedema (por cirugía previa) y debilidad generalizada.

2. Relacionados con el medicamento

La magnitud del daño tisular se relaciona con la naturaleza del medicamento extravasado (vesicante, irritante, no vesicante ni irritante), la cantidad y concentración del medicamento extravasado, el tiempo de exposición, el volumen infiltrado en los tejidos, el sitio de infiltración y posiblemente el control posterior por parte del profesional sanitario.

Las lesiones que pueden provocar pueden variar desde una ligera irritación local hasta dolor severo, necrosis tisular, ulceración cutánea e invasión de estructuras profundas tales como tendones.

En función de su agresividad tisular los citostáticos pueden clasificarse en:

- ✓ No vesicantes ni irritantes
- ✓ Irritantes: capaces de producir dolor o inflamación local tras su extravasación
- ✓ Vesicantes: capaces de producir ulceración local tras su extravasación.

No existe unanimidad entre los diferentes autores a la hora de clasificar los diferentes antineoplásicos en los tres grupos, por ello se han clasificado según la reacción que aparece contemplada con mayor frecuencia en la bibliografía. Hay que tener en cuenta que las concentraciones elevadas de citostáticos no vesicantes pueden ser agresivas o irritantes.

Clasificación de los citostáticos en función de su agresividad tisular

NO AGRESIVOS	IRRITANTES	VESICANTES
ASPARAGINASA	CARMUSTINA*	AMSACRINA
BLEOMICINA	CLADRIBINA	DACTINOMICINA
CARBOPLATINO*	DACARBAZINA*	DAUNORUBICINA
CISPLATINO*	DOCETAXEL	DOXORUBICINA
CICLOFOSFAMIDA	ETOPÓSIDO	EPIRUBICINA
CITARABINA	MITOXANTRONE	ESTRAMUSTINA
FLUDARABINA	PACLITAXEL	ESTREPTOZOCINA
5-FLUOROURACILO	TENIPÓSIDO	IDARUBICINA
GEMCITABINA	TIOTEPA*	MECLORETAMINA
IFOSFAMIDA		MITOMICINA
IRINOTECAN		MITRAMICINA
MELFALAN		VINBLASTINA
METOTRETXE*		VINCRISTINA
MITOGUAZONA		VINDESINA
PENTOSTATINA		VINORELBINA
TOPOTECAN		

- Clasificación controvertida

3. Relacionados con la técnica de administración

- Personal mal adiestrado
- Elección inapropiada de la cánula intravenosa utilizada
- Localización inadecuada de la punción
- Utilización de sistemas automáticos de perfusión (excepto bombas de presión reducida). Si se produce extravasación, el sistema continuará inyectando el medicamento a la misma velocidad que lo hacía en el vaso.

PREVENCIÓN DE LA EXTRAVASACIÓN

A la hora de administrar los medicamentos citostáticos a los pacientes, y con el fin principal de evitar que se produzca una extravasación, se han de tomar las siguientes precauciones:

1. Ejecución por personal de experiencia: debe conocer los medicamentos que utiliza (su manejo, efectos tóxicos) y mantener una vigilancia cuidadosa para detectar la aparición de signos sospechosos (falta de retorno venoso, hinchazón ...).
2. Solicitar la colaboración del paciente para que refiera cualquier síntoma de extravasación (dolor, escozor, sensación de quemazón).
3. Seleccionar correctamente el lugar de punción. Se debe elegir un vaso con gran flujo que permita una dilución rápida.

Aunque no existe completo acuerdo, se recomienda el siguiente orden de preferencia: antebrazo>dorso de la mano>muñeca>fosa antecubital. El lugar más idóneo es el antebrazo, ya que en la medida de lo posible se debe evitar los vasos de la muñeca y el dorso de la mano y las zonas en las que se puedan afectar estructuras más especializadas. En la fosa antecubital es más difícil la detección de extravasación en caso de producirse, y es por ello la zona menos aconsejable.

No se recomiendan tampoco las venas de extremidades inferiores (por el riesgo de aparición de tromboflebitis), venas con problemas vasculares y aquellas en las que se han hecho múltiples intentos de punción.

4. Elección correcta de la cánula, aguja y catéter. No debe pincharse directamente con la aguja.

Las cánulas metálicas se utilizarán sólo para perfusiones cortas, mientras que en perfusiones largas deben usarse catéteres plásticos de pequeño calibre por su menor riesgo de perforación de la vena.

Para medicamentos vesicantes o si se tiene previsto la administración de perfusiones de medicamentos citostáticos durante un largo periodo de tiempo

(ejemplo perfusión continua ambulatoria de 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal) se recomienda el uso de una vía central.

Técnica de administración:

1. Tras insertar la aguja en la vena, se sujetará con un esparadrapo, evitando tapar el lugar de inyección. Se comprobará la integridad y el flujo de la vena administrando 5-10 mL de suero fisiológico suero glucosado al 5% (u otra solución compatible con el medicamento) y se extraerá una pequeña cantidad de sangre.
2. La administración del medicamento se efectuará despacio sin utilizar una presión excesiva, con un flujo de 5 mL/min durante aproximadamente 3 a 7 minutos.
3. Durante la administración directa, se extraerá sangre cada 1-2 mL para comprobar la adecuada colocación de la aguja.
4. Se preguntará repetidamente al paciente si tiene algún dolor o sensación de ardor en la zona de administración.
5. Cuando se haya terminado la infusión del antineoplásico pasar 10-20 mL de suero fisiológico o glucosado al 5% para lavar el conducto o la vena.
6. Si hay que administrar más de un medicamento citostático, el procedimiento de actuación podría ser el siguiente:
 - Administrar primero los no vesicantes. En caso de que todos sean vesicantes, administrar primero el de menos concentrado. En el caso de carmustina o dacarbazina deberían administrarse los últimos ya que pueden causar dolor e irritación.
 - Comprobar antes de cada administración la integridad de la vena
 - Lavar entre las administraciones de cada medicamento con 3-5 mL de suero fisiológico o glucosado al 5% para evitar posibles interacciones entre los diferentes medicamentos y al final de la administración antes de sacar la aguja.
 - Al final, sacar la aguja y presionar el lugar de administración durante unos segundos.

TRATAMIENTO DE LA EXTRAVASACIÓN

El protocolo de actuación ante una extravasación de medicamentos citostáticos puede ser el indicado a continuación:

1. Hay que detener inmediatamente la administración de citostáticos para evitar que continúe la extravasación.
2. Se retirará el equipo de infusión, pero NO la vía.
3. Se extraerán 3-5 mL de líquido a través del catéter, para intentar eliminar una parte del medicamento extravasado. Esta maniobra es muy controvertida, y muchos autores la desaconsejan, pues es muy dolorosa y poco efectiva. Si se han formado ampollas que contengan medicamento, sí se aconseja aspirar el contenido de las mismas.
4. Se identificará la extravasación: marcar los bordes del área que se sospecha afectada.
5. Si es posible, se diluirá el medicamento dentro del área infiltrada administrando a través de la vía de perfusión 5-10 mL de suero fisiológico.
6. Si procede, se utilizarán medidas específicas de tratamiento de la extravasación (administración de antídotos a través del catéter, de forma subcutánea o vía tópica).

Antídotos recomendados en caso de extravasación

Medicamento	Antídoto
Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitomicina	Aplicación tópica de DMSO (dimetilsulfóxido) en el área afectada, cada 2 hs, seguido de la aplicación de crema de hidrocortisona y frío* durante 30 m. durante las primeras 24 hs. Los 14 días siguientes aplicar DMSO cada 6 hs, alternando con la aplicación tópica de hidrocortisona.
Dactinomicina	Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 mL
Cisplatino	Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 mL, aspirar de nuevo y aplicar calor*
Docetaxel Paclitaxel	Infiltrar 1-3 mL de una mezcla de hidrocortisona y antihistamínico IV, en inyecciones subcutáneas de 0,2 mL. Aplicar calor* y admn. tópicamente un antihistamínico en crema.
Mecloretamina	Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 mL. Después infiltrar 100 mg de hidrocortisona y aplicar frío* de forma intermitente durante 12 horas.
Etopósido Tenipósido	Condroitinsulfatasa 100 T.R.U. Infiltrar una ampolla en inyecciones de 0,2 mL en y alrededor de la zona afectada.
Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Condroitinsulfatase 100 T.R.U. Infiltrar una ampolla en inyecciones de 0,2 mL en y alrededor de la zona afectada. Aplicar calor* durante las primeras 24 hs. En los 7 días siguientes aplicar una crema de antiinflamatorio no esteroideo.

- ciclos de 15 minutos cada 30 minutos

7. Aplicar frío (se aplicarán bolsas o compresas de frío seco, a ser posible flexibles y sin congelar, evitando presionar la zona) o calor (se emplearán bolsas o compresas de calor seco, nunca calor húmedo que podría macerar la zona evitando presionar) según proceda.
8. Aplicar localmente pomada de hidrocortisona al 1% sobre la zona afectada cada 12 horas mientras persista el eritema. También se pueden inyectar 50-100 mg de hidrocortisona o 4 mg de dexametasona para reducir la inflamación.
9. Tras estas medidas, se retirará el catéter y/o la aguja de administración.
10. Se limpiará la zona con povidona yodada al 10%.
11. Se recomendará al paciente que procure mantener elevada la extremidad afectada, a una altura superior a la del corazón para mejorar el retorno venoso.
12. No se deben aplicar vendajes compresivos en la zona extravasada.
13. Si persiste el dolor después de 48 horas, deberá consultarlo al especialista.
14. En caso necesario se valorará la cirugía reparadora.

Cerca del área de administración de citostáticos debe ubicarse un equipo de extravasación, que incluirá:

- protocolo de actuación en caso de extravasación
- agujas IV y SC (25 G)
- jeringas de insulina
- jeringas de 2,5 y 10 mL
- povidona yodada
- gasas estériles
- bolsa de frío
- bolsas de calor
- tiosulfato sódico 1/6 M
- DMSO 99% sol.
- Condroitinsulfatasa 100 T.R.U. amp. 2 mL (Thiomucase®)
- Guantes estériles
- Pomada hidrocortisona 1%
- Hidrocortisona inyectable 100 mg

Nota: El DMSO se aplicará aproximadamente sobre el doble del área afectada, previamente cubierta por una gasa empapada en unos mL de DMSO, sin aplicar presión ni vendajes.

7. ELIMINACIÓN DE DESECHOS Y RESÍDUOS DE CITOSTÁTICOS

Todo el material usado en los procesos relacionados con los medicamentos citostáticos, debería de ser desechable y retirarse y eliminarse según estrictos procedimientos.

Deben ser recogidos en contenedores rígidos, convenientemente etiquetados con el pictograma de citostáticos, se debe evitar cualquier manipulación de los residuos, los contenedores deben estar situados lo más próximo posible a las áreas de trabajo, nunca se han de llenar más de tres cuartos de su capacidad y una vez llenos se enviarán a la persona encargada de su recogida para su evacuación al almacén final de residuos.

La eliminación de residuos citostáticos, según la legislación vigente ha de hacerse exclusivamente mediante incineración

BIBLIOGRAFÍA

- ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990;47:1033-49
- Cuña Estévez, B y cols. Manejo de medicamentos citostáticos. Asociación española de Farmacéuticos de Hospitales. 1ª Edición. Madrid, 1.986
- Extravasación de citostáticos: la necesidad de disponer de un kit para una actuación inmediata. Farm Clin 1993; 10(5):416-21.
- Extravasación de citostáticos: actuación frente a nuevos medicamentos. Farm Clin 1994; 11(8).
- Manejo de productos citostáticos. 1995. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo.
- Nuevos tratamientos de la extravasación de citostáticos: protocolo de actuación. Farm Clin 1992; 9 (10): 900-4.
- Revisión de los programas de prevención y tratamiento de la extravasación de medicamentos citostáticos en el medio hospitalario. El farmacéutico de hospitales 1996; 72:20-9.
- Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital "Ramón y Cajal" de Madrid. Guía para el manejo de drogas antineoplásicas.
- Orden de 22 de abril de 1992, del Excelentísimo señor Consejero de salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, por la que se regulan las normas de funcionamiento y requisitos de los centros, servicios y establecimientos, que manejan medicamentos citotóxicos.