

Una revisión narrativa de la integración y contenidos de la vigilancia de la salud del manipulador de citostáticos en la farmacia hospitalaria

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ. MASTER UNIVERSITARIO
EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

José Antonio Díaz Tauste

TUTOR: JULIÁN VITALLER BURILLO | CURSO ACADEMICO 2022-2023



INFORME DEL DIRECTOR DEL TRABAJO FIN MASTER DEL MASTER UNIVERSITARIO EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

D. JULIÁN VITALLER BURILLO, Tutor del Trabajo Fin de Máster, titulado '*Una revisión narrativa de la integración y contenidos de los riesgos y vigilancia de la salud en el servicio de farmacia hospitalaria para el manipulador de Citostáticos*' y realizado por el/la estudiante JOSE ANTONIO DÍAZ TAUSTE

Hace constar que el TFM ha sido realizado bajo mi supervisión y reúne los requisitos para ser evaluado.

Fecha de la autorización: 26 de junio del 2023

Fdo.: - JULIÁN VITALLER BURILLO
Tutor TFM



MASTER UNIVERSITARIO EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

Campus de Sant Joan - Carretera Alicante-Valencia Km. 87
03550 San Juan (Alicante) ESPAÑA Tfno: 965919525

E-mail: masterprl@umh.es

Resumen

Introducción: Los efectos carcinogénicos de los citostáticos, es un hecho conocido y un riesgo profesional que no puede eliminarse al ser imposible sustituir los fármacos por otros que no supongan un riesgo para la salud. Sus efectos son harto conocidos a dosis terapéuticas, pero no tanto es así para las dosis subclínicas a las que se exponen los trabajadores en los servicios de farmacia hospitalaria, que los preparan, transportan y almacenan. Estos efectos inciertos hacen plantearse la necesidad de la manipulación segura y la vigilancia de la salud de los trabajadores.

Objetivo: Inferir el papel del manipulador de citostáticos del servicio de farmacia hospitalaria, como objeto y sujeto dentro del marco de la prevención y la vigilancia de la salud.

Metodología: se realiza una revisión bibliográfica y narrativa de los últimos 10 años empleando así mismo una metodología en bola de nieve en las bases de datos Pubmed y Cochrane Library junto con una revisión narrativa de literatura gris en estamentos de prestigio.

Resultados: Los estudios analizados informan de efectos citotóxicos a dosis subclínicas, producidos por la contaminación ambiental, sin embargo también arrojan la disparidad de criterios que unifiquen la exposición segura, en gran medida por limitaciones técnicas de análisis y/o procedimientos inadecuados de muestreo. La vigilancia de la salud, es una herramienta indispensable para verificar y detectar desviaciones de la salud de forma temprana en los manipuladores de citostáticos.

Conclusiones: La manipulación de los citostáticos es un riesgo químico, cuyos límites para al exposición segura no están claramente determinados por lo que la exposición debe circunscribirse a los más bajos que sean razonablemente posibles de alcanzar, empleando las medidas de protección organizacionales, individuales y colectivas oportunas, junto con la vigilancia periódica de la salud de los trabajadores laboralmente expuestos.

Palabras Clave: Citostáticos, Exposición profesional, Farmacia hospitalaria, Riesgos laborales, Salud Laboral. Cytostatic Agents, Occupational Exposure, Pharmacy Service Hospital, Occupational Risks, Occupational Health

Índice

Resumen.....	1
Índice	2
Índice de tablas y figuras.....	4
1. Introducción	5
1.1. Riesgos generales de la acción sanitaria en el marco hospitalario.....	8
1.1.1. Exposición ocupacional al riesgo químico	9
1.1.2. Peligrosidad del medicamento.....	12
1.1.3. Evaluación del riesgo laboral	15
1.2. Citostáticos	15
1.2.1 Efectos adversos para la salud	17
1.3. Manipulador de citostáticos.....	20
2. Justificación	22
3. Objetivos	26
3.1. Objetivo General:.....	26
3.2. Objetivos Específicos:.....	26
4. Material y métodos	27
5. Resultados y discusión	29
5.1. Manipulación de citostáticos en la farmacia Hospitalaria.....	29
5.1.1. Preparación de Citostáticos: Generalidades	31
5.1.2. Equipos y espacios necesarios en la preparación de citostáticos	31
5.1.3. Otros fármacos y preparaciones	43
5.1.4. Administración de citostáticos	44
5.1.5. Derrames, exposición accidental, Residuos y Desechos.....	45
5.2. Evaluación de la Exposición.	50
5.2.1. Evidencias de exposición y efectos sobre la salud de los trabajadores.	52
5.2.2. Efectos biológicos ocasionados	54
5.3. Vigilancia de la Salud en el Manipulador de Citostáticos.....	55
5.3.1. ¿Es obligatoria en el manipulador de citostáticos?	55
5.3.2. ¿Cómo se lleva a cabo?	57
5.3.3. A la incorporación laboral.....	57
5.3.4. Reconocimiento periódico y tras periodos de ausencia	58

5.3.5. Valoración de la Salud	59
7. Bibliografía (Vancouver)	62
Marco regulatorio Español relativo a seguridad de la exposición a citostaticos.	70
8. Anexos.....	71
8.1 Relación de frases H Y P.....	71
8.2 Citostáticos mas usuales.....	83



Índice de tablas y figuras

Imagen 1 Pictogramas de Peligro para riesgo químico del reglamento CLP	10
Imagen 2 Modelo de Ficha de datos de Seguridad	11
Imagen 3 Clasificación IARC de los agentes cancerígenos	13
Imagen 4 Citostáticos más usuales	16
Imagen 5 Órganos y tejidos afectados por los citostáticos	18
Imagen 6 Areas de acción de la Vigilancia de la Salud	25
Tabla 1 Artículos seleccionados	27
Imagen 7 Sistema Pyxis TM de almacenamiento de fármacos	29
Tabla 2 Clasificación de partículas en salas blancas	33
Imagen 8 Esquema de funcionamiento CSB clase II	34
Imagen 9 Imagen 9 Esquema de funcionamiento de CSB de clase III	36
Tabla 3 Norma UNE para EPIs en el trabajo con citostáticos	40
Tabla 4 Relación de sistema cerrados comercializados en España	43
Imagen 10 Sistema Oncoset ®	45
Tabla 5 Contenido del Equipo de derrames	45
Tabla 6 Clasificación recipientes y precauciones generales para con los residuos sanitarios.	46
Tabla 7 Valores de exposición ICC	51

1. Introducción

El servicio de Farmacia Hospitalaria, es un servicio integrado en el hospital, regulado por la Ley de Hospitales de 21 de Julio de 1962, Orden de 1 de Febrero de 1977, a la Ley del Medicamento 25/1990, de 20 de diciembre (B.O.E. número 306, 22 de diciembre de 1990) derogada por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y posteriormente también la Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Este servicio hospitalario realiza las siguientes labores en pos de la asistencia de los siguientes objetivos (1).

1. Preparación y elaboración técnica de fórmulas magistrales, preparados oficinales y diluciones / resuspensiones de fármacos y nutriciones que deban ser empleados por la estructura sanitaria, habitualmente en el marco hospitalario y en caso de ser necesario para abastecer a otros estamentos, como centros de salud.

2. Dispensación de medicamentos incluidos en las correspondientes guías de preparación farmacoterapéutica hospitalaria, en condiciones de calidad, custodia y apropiada conservación. Incluyendo la creación de unidades centralizadas para los citostáticos.

3. Informar sobre los medicamentos a pacientes y personal, no solo a nivel hospitalario sino en colaboración con otras estructuras sanitarias y llevando a cabo además formaciones sobre cuestiones de competencia.

4. Realizar trabajos de investigación propios y ensayos clínicos con medicamentos

5. Dispensar de forma ambulatoria y hospitalaria de medicamentos

6. Establecer un sistema de farmacovigilancia clínica

La composición del servicio de farmacia, alcance, personal, funciones, preparaciones, carga de trabajo etc... dependerá en gran medida de la naturaleza del hospital, (de distrito, comarcal, de referencia, general, psiquiátrico etc...) por lo que su ubicación, dimensiones, distribución va a depender ello, junto con criterios de otras índoles que atienden condiciones de seguridad y acceso controlado que eviten el conjunto de riesgos que implica a nivel profesional el manejo de este conjunto de productos, así como para mantener una asepsia optima que permita su elaboración e condiciones adecuadas para la seguridad del paciente. El conjunto de fármacos que mayores riesgos revisten, en lo que compete a la salud del trabajador, son los citostáticos por su naturaleza mutagénica, que aunque no son los únicos, pues existen otros fármacos peligrosos que requieren extremar precauciones en su manejo,

los citostáticos, suelen revestir un gran volumen del trabajo dentro del servicio y por ende ser la mayor fuente de riesgo dentro del mismo.

El personal del servicio incluye, de forma variable en número, los siguientes profesionales y que desempeñan funciones de diversa naturaleza en función de sus competencias técnica (1):

- ❖ Enfermeros:
 - ✓ Elaboración de medicamentos, preparaciones, nutriciones, fórmulas magistrales según protocolo.
 - ✓ Participación en la elaboración de protocolos y colaboración con el personal farmacéutico.
 - ✓ Inventariado de los fármacos, citostáticos, materiales a emplear en el servicio de farmacia etc.
 - ✓ Recepción y conservación de las preparaciones citostáticas devueltas
 - ✓ Realizar cursos de actualización de técnicas periódicamente
- ❖ Técnicos Auxiliares
 - ✓ Realizar correctamente las tareas descritas en los protocolos
 - ✓ Recepcionar y almacenar los fármacos citostáticos.
 - ✓ Dispensar y distribuir fármacos.
- ❖ Celadores
 - ✓ Traslado de preparados medicinales y citostáticos a planta.
- ❖ Auxiliares administrativos
 - ✓ Tareas de oficina
- ❖ Farmacéuticos
 - ✓ Protocolización del trabajo y procedimientos a llevar a cabo por el personal del servicio, supervisión del mismo
 - ✓ Asesoramiento al hospital en cuanto a la pertinencia de uso y condiciones de seguridad de la farmacopea disponible.
 - ✓ Elaboración y control de la elaboración de preparados medicinales.

En cuanto a la distribución podemos encontrar normalmente los siguientes espacios si bien es cierto que la presencia de todos los elementos no siempre se dará y se ajustará a la necesidades del servicio, personal, funciones etc (1):

- Zona de Dispensación Hospitalaria

- Sala de espera y recepción de peticiones
- Área de preparación de fármacos
- Área de almacenamiento de carros de medicación
- Dispensación ambulatoria de farmacos

Para hospitales de día o centros adscritos

- Centro de información de medicamentos

Incluye entre sus espacios

- Biblioteca

Donde consultar bibliografía científica

- Sala de reuniones
- Administración y gestión
- Despachos

Para la supervisión, áreas de descanso de personal, para jefatura de servicio etc

- Secretaria o Zona administrativa

Donde se desarrollan el conjunto de tareas administrativas

- Almacén

Que incluye el material para la elaboración de fármacos, epis, material de oficina, fármacos, principios activos, nutriciones, envases etc.

- Laboratorios/Salas blancas:

Que incluyen individualmente espacios como

- Farmacia
- Análisis y control
- Zona estéril

Estas salas blancas de los servicios de farmacia hospitalaria, como en el caso del Hospitales comarcales, regionales o de referencia, y con carácter operativo, es habitual que estos espacios se subdividan en espacios, que se articulan en esencia como salas blancas independientes, estableciendo grupos de trabajo rotatorios separados, según que formulación se prepare en cada espacio habilitado para ello (2,3):

- Citostáticos
- Nutriciones (enterales y parenterales)
- Fórmulas magistrales (otros fármacos peligrosos o que requieren de elaboración aséptica)

No podemos explicar la vigilancia de la salud de un puesto de trabajo sin entender los riesgos a los que el personal se expone por ello se hace necesario definir y categorizar el conjunto de los mismos. A su vez esto se ve regulado en los reales decretos y reglamentos:

- 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. (modificado por el RD 1124/200)
- Real Decreto 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. Que será de aplicación para todos aquellos agentes químicos cuyo carácter carcinogénico o mutagénico aún no haya sido establecido o probado
- Reglamento CLP 1272/2008 clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.
- Reglamento REACH 1907/2006 de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas químicas

Este conjunto de legislación se articula en torno control del riesgo principal que existe en el servicio de farmacia hospitalario que no es otro que el riesgo químico. Dado que es el principal riesgo al que se expone el trabajador que manipula citostáticos surgen preguntas en cuanto a la exposición tolerable, control y evaluación del riesgo, así como de la vigilancia de la salud de los trabajadores que se responderán a lo largo de este trabajo. No obstante no debemos obviar que el manipulador de citostáticos está expuesto a otra clase de riesgos propios de su trabajo, que se desempeña en un contexto sanitario.

1.1. Riesgos generales de la acción sanitaria en el marco hospitalario.

El ámbito sanitario hospitalario se ve expuesto a una gran variedad de riesgos dado su carácter científico-técnico-asistencial. Encontramos riesgos en todo ámbito y de toda índole, si bien los niveles de exposición y riesgo no son los mismos según el puesto pero son intrínsecos al puesto de trabajo por su ubicación. Entre ellos encontramos (4,5):

❖ **Riesgos biológicos.** Por la propia interacción con los usuarios, muchos de ellos padecerán enfermedades infecto-contagiosas, englobando diversas enfermedades de transmisión parenteral, por contacto por vía aérea (gotas o aerosoles) y fecal oral. Además pueden atender a una naturaleza biológica diversa viéndose expuestos a bacterias, virus,

hongos, protozoos, parásitos... Si bien es cierto que se tiende a una sectorización con las enfermedades no autóctonas existiendo unidades de medicina tropical que benefician tanto el tratamiento del paciente como la prevención laboral de los riesgos.

❖ **Riesgos de naturaleza física**, derivados del propio uso de instalaciones asimilables a otros trabajos, (incendios, de naturaleza eléctrica, ruido, uso de pantallas...), y específicos por la técnica diagnóstica que se emplea en ciertos servicios o tareas (cortopunzante, radiaciones ionizantes, detonaciones,...)

❖ **Riesgos químico**, por el uso de materiales, medicamentos, gases, y agentes, que se desarrollarán más adelante al ser la cuestión estrella en la farmacia hospitalaria.

❖ **Riesgos ergonómicos**, que se derivan de posturas forzadas, manejo de cargas y movilización y posición de pacientes para la realización de técnicas.

❖ **Riesgos psicosociales** derivados de las interacción social, turnicidad, organización del trabajo, etc.

Es reseñable que algunos de estos riesgos, para los trabajadores de un servicio de farmacia hospitalaria, la exposición por la propia naturaleza que atañe al servicio, está más limitada a según qué riesgos, ya que por ejemplo, en el caso la exposición al riesgo biológico, es menor pues el contacto directo con el paciente y/o con su fluidos corporales es infrecuente, por no decir que no ha lugar en la farmacia hospitalaria. No obstante, es el propio centro de trabajo el que condiciona este riesgo por los fómites que puedan transmitirse en el transporte o devolución de los preparados que llevan a cabo los celadores y el propio aire como es el caso de patógenos que se diseminan por el aire. Así mismo el trabajador es un fómite en potencia y no debe obviarse en pos de la seguridad del paciente por lo que deben aplicarse igualmente una serie de precauciones generales (lavado de manos, desinfección etc) a la hora de realizar el trabajo requerido.

1.1.1. Exposición ocupacional al riesgo químico

La exposición tiene lugar al realizar su labor con medicamentos peligrosos, donde su principio activo es inherentemente peligroso por su toxicidad representando un riesgo para la salud humana. . La manipulación conlleva un riesgo de contaminación por lo que ha de establecerse medidas de protección eficaz atendiendo a los principios de la acción preventiva que establece el art. 15 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales, se antepondrán las medidas de protección colectiva técnico-organizativas (aislamientos, extracciones localizadas etc), seguidas de la protección individual de los trabajadores (uso de Equipos de protección

individual), con el fin de reducir al mínimo posible la exposición. Los efectos si bien los hay inmediatos, son los efectos a largo plazo los muestran una naturaleza insidiosa y poco clara, por lo que la prevención será esencial. No obstante y En el servicio de farmacia, vamos a encontrarnos con agentes químicos, en general, (alcoholes, aldehídos, ácidos etc) que revisten un riesgo. No obstante, es innegable que el riesgo específico de este servicio es la exposición a los Medicamentos Peligrosos, que son aquellos que tienen propiedades carcinogénicas mutagénicos, teratogénicas o toxicidad para la reproducción (6).

En España, es el reglamento CLP 1272/2008 y el REACH 1907/2006, quienes rigen la legislación específica para sustancias y mezclas peligrosas, exigiendo un Ficha de Datos de Seguridad (FDS) donde se especifican las propiedades particularidades y peligrosidad de la mezcla o producto químico en cuestión que contiene además un conjunto de información extenso en cuando a manipulación desecho primeros auxilios etc, junto con el un etiquetado, pictogramas y frases H y P puede verse los pictogramas en las imágenes 1 y 2. Se facilita en el Anexo I la relación de frases H y P (7).



Imagen 1 Pictogramas de Peligro para riesgo químico del reglamento CLP

LISAM SYSTEMS **FDS**

SECCIÓN 1. Identificación del producto

1.1. Identificación del producto

1.2. Identificación de la compañía

SECCIÓN 2. Identificación del peligro o peligros

2.1. Clasificación de la sustancia o mezcla

2.2. Elementos de la etiqueta

Imagen 2 Modelo de Ficha de datos de Seguridad

El manipulador de citostáticos o de medicamentos peligrosos, se ve expuesto a concentraciones variables (aunque habitualmente pequeñas) en el desarrollo habitual de sus tareas y sus labores lo que le expone al riesgo químico. Esta manipulación atiende a tareas entre las que podemos citar (7):

- Manejo de envases
- Reconstitución de fármacos
- Expulsión de aire contaminado de las jeringuillas
- Gases y vapores
- Administración del fármaco
- Manejo de residuos
- Descontaminación y limpieza
- Manipulación de líquidos contaminados
- Contacto con superficies contaminadas

A su vez para que el medicamento peligroso suponga un riesgo para el trabajador, tiene que ejercer su efecto nocivo para lo cual ha de penetrar en el organismo. Esto se lleva a cabo a través de las vías de acceso al interior corporal siendo las más usuales las siguientes (7,8):

- ❖ Vía inhalación, debidos a la formación de aerosoles o microgotas, que pueden verse proyectadas durante la manipulación o preparación de los citostáticos. Parece tratarse de la vía principal de exposición aunque la bibliografía es contradictoria.

- ❖ Contacto directo, a través del cual el fármaco penetra por piel y/o mucosas por al entrar en contacto con ella, es también una vía de gran relevancia, que resulta de interés por la contaminación de superficies durante los procesos de manipulación del fármaco

- ❖ Vía oral, que siendo la más infrecuente ocurre por la ingestión de alimentos contaminados con el agente o proyecciones accidentales a la boca.

- ❖ Vía parenteral penetración del fármaco por pinchazos o cortes durante la manipulación del mismo, que también reviste gran interés pues el trabajo la manipulación del fármaco y la preparación de los medicamentos suele incluir el empleo de material cortopunzante.

1.1.2. Peligrosidad del medicamento

A este respecto, existen diversas clasificaciones que establecen categorías en los referente a la carcinogenicidad, peligrosidad o efectos de los medicamentos peligrosos por parte de diversos organismos Environmental Protection Agency (EPA); National Toxicology Programme (NTP), American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) apareciendo algunas de ellas recogidas en la NTP 465 Sustancias carcinogénicas: criterios para su clasificación (9) del INSST pero la más habitual es la empleada por La IARC (International Agency for the Research on Cáncer) que los clasifica en 5 categorías, como puede verse en la imagen 3 (10):



Imagen 3 Clasificación IARC de los agentes cancerígenos

Cabe reseñar que no todos los fármacos citostáticos están incluidos dentro de esta clasificación, bien sean por falta de estudios, o por la vanguardia de su empleo como tratamiento limitan la capacidad de la IARC la hora de establecer informes, evaluaciones y/o síntesis de evidencia fidedignas para todos los distintos citostáticos empleados. No obstante, su no inclusión como agente cancerígeno en esta clasificación no implica que no lo sean en lo referente a la exposición ocupacional de los trabajadores por lo que se aplicaran las

medidas adecuadas para proteger la salud de los trabajadores. En el Anexo 2 se facilita un listado de los principales agentes citostáticos publicada por el INSST, empleando la clasificación de la IARC, junto con un análisis preclínico de su seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (11).

En lo referente a la legislación vigente en España se recogen las definiciones de sus efectos perjudiciales para la salud dentro del Real decreto 363/1995 de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas. Definiendo a las sustancias similares como:

➤ **Carcinogénicos:** las sustancias y preparados que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea puedan producir cáncer o aumentar su frecuencia.

➤ **Mutagénicos:** las sustancias y preparados que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, puedan producir alteraciones genéticas hereditarias o aumentar su frecuencia.

➤ **Tóxicos para la reproducción:** las sustancias y preparados que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, puedan producir efectos negativos no hereditarios en la descendencia, o aumentar la frecuencia de éstos, o afectar de forma negativa a la función o a la capacidad reproductora.

Recogiendo a su vez la clasificación de las sustancias carcinógenas en 3 categorías, tal y como aparece recogido en el anexo VI por transposición de la Directiva 67/548/CEE y modificada por el Reglamento (CE) nº 1272/2008 (10):

1. **Sustancias que se sabe son carcinogénicas para el hombre.** Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación causa - efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición de cáncer

2. **Sustancias que pueden considerarse como carcinogénicas para el hombre.** Se dispone de suficientes elementos para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede causar cáncer, basándose en estudios apropiados en animales u otro tipo de información pertinente

3. **Sustancias cuyos posibles efectos carcinogénicos para el hombre son preocupantes,** pero de las que no se dispone de información suficiente para realizar una evaluación satisfactoria, Hay algunas pruebas procedentes del análisis con animales pero que resultan insuficientes para incluirlas en la segunda categoría

1.1.3. Evaluación del riesgo laboral

Se trataría del proceso destinado a conocer la magnitud de los riesgos que no han podido evitarse, recabando la información para que el empresario adopte medidas preventivas y de índole preventiva, seguridad e higiénica. Un método fácil de seguir y aplicar a este respecto es el establecido por el INSHT, el cual se trata de un sistema simplificado de evaluación de riesgos, que enfrenta la probabilidad de que se materialice un daño frente a la magnitud de los mismos es decir su severidad, estableciendo en base a una matriz riesgos de 3x3 según si la probabilidad y/o las consecuencias son bajas medias o altas. En base a esta matriz se gradua el nivel de riesgo como trivial, tolerable, moderado, importante e intolerable (12).

Así mismo el INSST establece una serie de factores que son condicionantes del riesgo de exposición siendo tales como (13):

- Los agentes químicos, naturaleza química y peligrosidad intrínseca, así como potencial carcinogénico, las vías de entrada Inhalatoria y dérmica, capacidad y vías de penetración, concentraciones manejadas frecuencias y duración de las exposiciones, etc.
- Las condiciones de utilización, medidas preventivas técnicas aplicadas, automatización sistemas cerrados cabinas de seguridad, EPIs etc.
- Organización, recursos humanos, rotación, turnicidad, formación...
- Susceptibilidad del trabajador: especialmente sensibles o embarazadas o en periodo de lactancia, deben regirse por el RD 298/2009

1.2. Citostáticos

Componen el riesgo primordial de naturaleza química dentro del servicio de farmacia hospitalaria, junto con plantas hospitalarias o centro de hospitalización donde se administra esta clase de fármacos.

Se trata de una serie de compuestos medicamentosos, que ejercen una citotoxicidad per se, de forma no selectiva, sobre las células, empleándose con un fin terapéutico ya que: inhiben o alteran la evolución de una neoplasia, alterando el metabolismo, la función celular, el crecimiento, mitosis y meiosis, en definitiva afectando a los procesos de maduración y proliferación celular, de todas las células, no ciñéndose exclusivamente a los tumorales. Su empleo más habitual, pero no exclusivo, es en patologías neoplásicas, entrando dentro de los tratamientos quimioterápicos. En cuanto a la naturaleza química que presentan, si bien es muy heterogénea, son de uso más frecuente los preparados en base la ciclofosfamida y el 5-5-5-fluorouracilo, aunque la relación de citostáticos es amplísima y puede consultarse una muestra en el anexo 2 de este trabajo (8).



Imagen 4 Citostáticos más usuales

Los efectos nocivos descritos para los citostáticos han sido demostrados en dosis terapéuticas en los pacientes a los que se les aplica el tratamiento. Sin embargo la exposición profesional a estos compuestos al fármaco en dosis subclínicas y de forma crónica no ha sido tan estudiada: Su mero manejo y efecto incierto en cuanto a datos epidemiológicos obliga a la toma de precauciones en su manejo y es previsible una presentación sintomática de una naturaleza insidiosa en cuanto a la presentación de la sintomatología característica, dilatándose en el tiempo. No obstante desde los años 80 se conoce la presencia de citostáticos en orina de enfermeras manipuladoras de citostáticos, confirmándose la presencia de mutágenos en niveles significativos en estudios posteriores (2,14).

Su naturaleza química o acción farmacológica permite clasificar estos fármacos en base a sus propiedades encontrando situaciones (13,15,16):

❖ **Agentes alquilantes**, reacción con el DNA llevando a cabo reacciones de alquilación que dan lugar a emparejamientos incorrectos de los nucleótidos, fragmentación del DNA, y uniones covalentes entre las cadenas.

A su vez podemos clasificarlos en:

1. Alquilantes clásicos (ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalán, trofosfamida),
2. Nitrosoureas (carmustina, estramustina, fotemustina)
3. Tetrazinas (dacarbacina, temozolomida).

❖ **Antimetabólitos**, que por su naturaleza similar a metabolitos intermediarios del metabolismo celular intervienen con la síntesis de los ácidos nucleicos los más usuales son metotrexato o 5-fluorouracilo.

❖ **Inhibidores de la topoisomerasa**, que se insertan entre las parejas de DNA, impidiendo la síntesis y sustitución de los ácidos nucleicos, como son ejemplo el topotecano, y derivados

❖ **Complejos de platino**, que al activarse intracelularmente, quedan libres dos valencias del ion Pt, que al unirse al DNA alteran la configuración tridimensional de la hebra dando errores de transcripción y la imposibilidad de la separación en la mitosis. Encontramos entre otros el cisplatino y carboplatino y difieren mucho en su toxicidad siendo frecuente la nefrotoxicidad.

❖ **Antibióticos citostáticos**, tienen en común su origen que es producido por hongos, algunos realizan reacciones de quelación que conllevan la fragmentación del DNA como bleomicina, antracilicinas, doxorubicina, adriamicinas, actinomicina, Daunorubicina y la amsacrina

❖ **Alcaloides de la vinca** (vincristina, vinblastina) y del podófilo (etopósido), que son sustancias nitrogenadas presentes en algunas plantas y hongos...

❖ **Otros antineoplásicos**, por ejemplo: aminoglutetimida o mitotano.

1.2.1 Efectos adversos para la salud

En cuanto a los efectos de sobre la salud para las personas es en sí misma carcinogénica, mutagénica y/o toxica para la reproducción, ya que el origen de su efecto perjudicial reside en su citotoxicidad.

Estos efectos adversos para la salud aunque también son clasificables según su acción tóxica sobre órganos diana aunque no todos tengan la misma consideración.

Su uso está plenamente justificado en el marco para el uso terapéutico del tratamiento contra el cáncer ya que afectan preferentemente a las células cancerosas.

No obstante también afectan a las células no cancerosas, tanto en los pacientes como en los trabajadores, causando los efectos descritos.

Los efectos no deseados en los pacientes se circunscriben a la afección de tejidos afectan a los tejidos en más rápida división pero si bien es cierto algunos de ellos muestran toxicidades más elevadas según el tejido (como el caso del cisplatino y su nefrotoxicidad). Cada citostático producirá al menos uno o varios de estos efectos. Según el órgano o tejido diana que ataque encontramos efectos secundarios tóxicos de naturaleza que pueden verse en la imagen 5 (2,8,17):

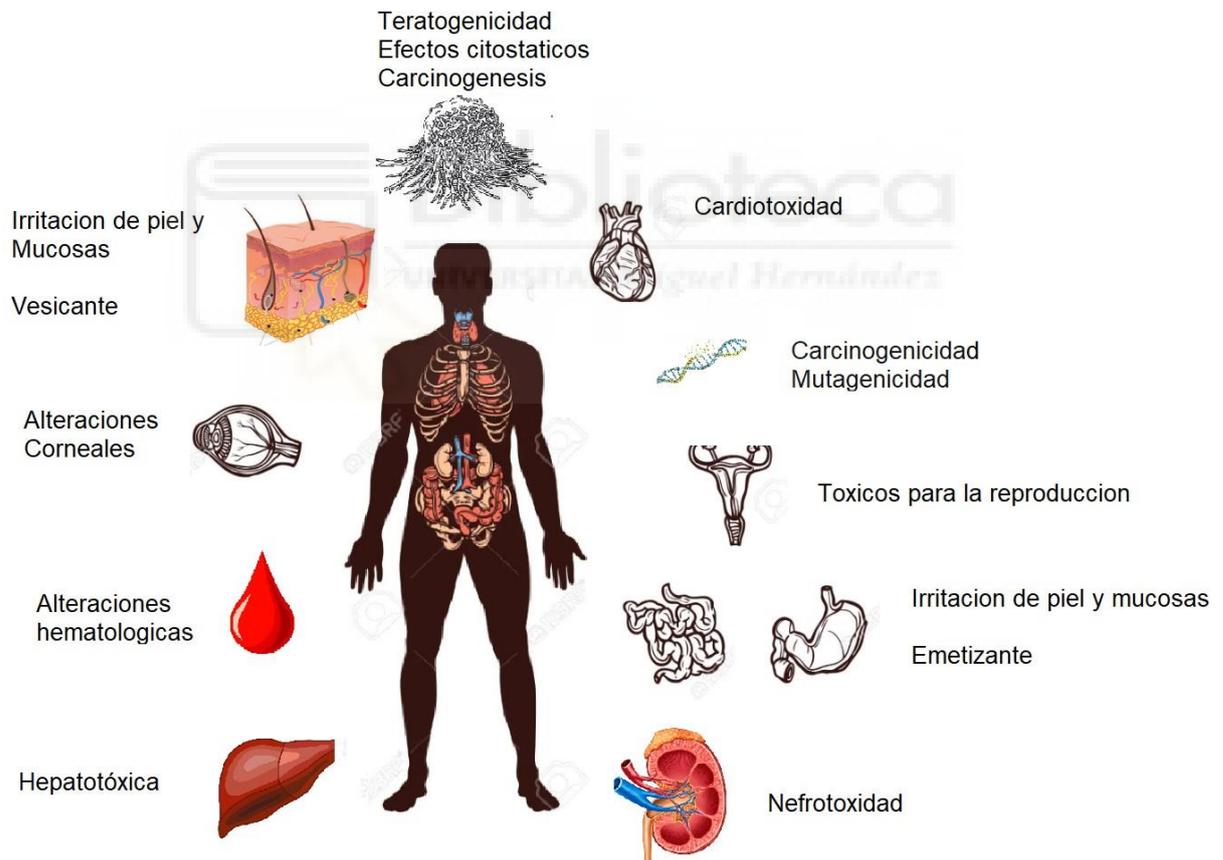


Imagen 5 Órganos y tejidos afectados por los citostáticos

Así mismo estos efectos secundarios son buenos indicadores del riesgo potencial en el manipulador de citostáticos, tanto en lo relativo a su composición como concentración a la

que aparecen los síntomas. En los trabajadores expuestos se describen efectos según el tiempo de aparición de los síntomas y urgencia o riesgo vital de los mismos (7,11):

➤ **Efectos locales e inmediatos:** Frecuentemente se presentan con una naturaleza aguda que atienen en casi todos los casos a una exposición accidental, (derrame, extravasación, manipulación de residuos).

Afectan a la piel y a las mucosas, pudiendo presentarse de forma sistémica si ha existido una rápida absorción del mismo.

Se describen reacciones en las mucosas ocular, bucal, dolores de cabeza y síntomas pseudogripales, junto con una relación directa en cuanto a la concentración, mezclas de citostáticos empleadas, contacto cutáneo. Así mismo muestran una relación inversa e inversa a las medidas de seguridad y control higiénico empleadas, como el uso de equipos de protección.

➤ **Efectos sistémicos y a largo plazo:** Los efectos ocasionados se presentan con una de naturaleza crónica y dilatada en el tiempo, ya que el efecto causado se debe a una la exposición continua y prolongada a bajas dosis, apareciendo efectos subclínicos y generalmente sistémicos, pudiendo aparecer en la descendencia y no en el propio trabajador, por lo que demostrar la relación causa- efecto es más insidiosa, siendo ejemplos de ellos patologías cancerosas.

Estos efectos pueden clasificarse también por zonas corporales afectas que pueden manifestarse de diversa forma, ateniendo tanto a la toxicidad inherente del agente citostáticos causante como de la localización corporal (8,11):

➤ **Piel y mucosas:** Las afecciones puede ir de pigmentaciones, pasando por dermatitis, a pruritos y urticarias llegando a afecciones más graves como quemaduras y mucositis en grado variable desde la irritación a la necrosis y ulceración. Alopecia en grado variable.

➤ **Sistema inmune:** Reacciones alérgicas y anafilaxia en caso de ser alérgico.

➤ **Sistema respiratorio,** Irritación y broncoespasmo.

➤ **Sistema nervioso:** Cefaleas, Nauseas, vértigos, aturdimiento, malestar general

➤ **Sistema excretor:** mutagenicidad urinaria como el cáncer de vejiga y presencia del agente en la orina

➤ **Sistema digestivo:** sabor metálico, irritación mucositis, emesis, daño hepático.

➤ **Sistema reproductor y reproducción:** aborto espontaneo, malformaciones, infertilidad, alteración del ciclo menstrual.

➤ **Afección celular:** aberraciones cromosómicas. Malformaciones celulares, carcinomas diversos, leucemia, nasofaríngeo.

1.3. Manipulador de citostáticos

A efectos de manipulación entenderemos que el manipulador de citostáticos cualquier trabajador que en el desempeño de sus funciones lleven a cabo los siguientes trabajos con los fármacos peligrosos(8,17):

1. Elaboración de dosis a partir de presentaciones comerciales.
2. Administración de dosis al paciente.
3. Recogida o eliminación de materiales en contacto por las actuaciones anteriores con los citostáticos.
4. Eliminación o contacto, con las excreciones de los pacientes en tratamiento con los agentes citostáticos.
5. Acciones que impliquen el posible contacto directo con el medicamento, (limpieza habitual, por causas accidentales).

Con esta definición se observa que aplica a todo el personal que lleve a cabo tareas con citostáticos de (7,8,17):

- ❖ Recepción
- ❖ Manipulación
- ❖ Transporte
- ❖ Almacenamiento

Esto implica que el personal que se puede ver afectado por el riesgo químico frente a citostáticos es bastante amplio, ya que no solo incluirá al personal de farmacia (y el resto de personal del hospital) que lo manipule y no solo el personal que lo prepara y administra.

No obstante y dado el riesgo de exposición es altamente superior con respecto a otras categorías profesionales, algunos protocolos tienden solo a considerar como manipulador de citostáticos en relación a la vigilancia de la salud al personal de enfermería que prepara manipula, almacena y administra el fármaco, junto con el personal del cuerpo de técnicos en cuidados auxiliares de enfermería, por estar en contacto con los fluidos corporales del paciente que contienen el fármaco (2).

Otros protocolos de vigilancia de la salud de la Junta de Castilla y León (17) abarcan como indican las recomendaciones de la comisión de salud Pública en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su protocolo de vigilancia de salud específica (8) incluyen todo el personal que realice las funciones antes descritas incluyendo a celadores y limpiadores.



2. Justificación

La Vigilancia de la Salud es una obligación legal del empresario, en estos casos de la entidad sanitaria, con los trabajadores quedando recogida en la Ley de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL) 31/1995 el Reglamento de los Servicios de Prevención (RSP) RD 39/1997 y Ley 33/2011, General de Salud Pública de forma general y en desarrollos legislativos posteriores.

La vigilancia de la salud de los trabajadores recoge actividades dirigidas a los individuos y colectivos trabajadores, con el objetivo general de identificar desviaciones en la salud de los trabajadores y evaluar actividades preventivas, que permitan controlar los riesgos profesionales así como las enfermedades o lesiones debidos a la actividad laboral.

Esta actividad de la Medicina del Trabajo requiere de una labor multidisciplinar, y la integración en los servicios de prevención tal como se establece en su artículo 15.2 del RSP relativo a la coordinación interdisciplinar.

Según el ministerio de sanidad, y tal como se recoge en la diferente normativa y explicitada en la NTP 959 del INSST (18) la vigilancia de la salud deberá reunir las siguientes obligaciones (18–20):

- Garantizada por el empresario.
- Específica según los riesgos identificados en la evaluación de riesgos.
- Voluntaria para el trabajador a excepción de que ocurra:
 - Disposiciones o legislaciones específicas que obliguen a la vigilancia frente a riesgos concretos de la actividad laboral que puedan devenir en enfermedad profesional (radiaciones ionizantes agentes químicos etc.
 - Que el reconocimiento médico sea indispensable para la evaluación del riesgo al no existir otros métodos que permitan evaluar su magnitud o grado de afectación.
 - Que la condición de salud del pueda constituir un peligro para sí mismo y para trabajadores de la empresa que pudiere ser evitado con dicho reconocimiento
 - Requiriendo informe previo de los representantes de los trabajadores en los supuestos 2 y 3 y un consentimiento previo e informado en todos los casos
 - Confidencial la información médica obtenida en la vigilancia de la salud se restringirá al propio trabajador, a los servicios médicos responsables de su salud y a la autoridad sanitaria, quedando negado el acceso al empresario sin consentimiento ex profeso del trabajador, transmitiendo la conclusiones en términos de aptitud, adecuación del puesto o

función o de necesidad de la mejora de las medidas de protección o prevención, aplicándose con un carácter ético en materia de dignidad y no discriminación.

➤ Prolongada en el tiempo, ampliándose más allá de la extinción de la relación laboral, si es pertinente, por los efectos a largo plazo que pueda tener sobre la salud del trabajador ocupándose el Sistema Nacional de Salud de los reconocimientos post-ocupacionales.

➤ Contenido, Si bien no hay especificaciones legislativas en cuanto a medidas o instrumentos para llevarlas a cabo si deben ser las que cursen con menores molestias para con el trabajador debiendo existir una protocolización de la vigilancia. Se concreta en el RSP que competencia de la administración sanitaria, Ministerio y CCAA quienes establezcan los contenidos de la vigilancia bajo el asesoramiento de las sociedades científicas competentes. Este contenido recabará mínimamente

➤ La historia clínica y laboral (anamnesis, exploraciones físicas, control biológico y exámenes complementarios

➤ Descripción concreta del puesto de trabajo, tiempo de permanencia

➤ Riesgos presentes y medidas de prevención detalladas

➤ La vigilancia de la Salud será llevada a cabo por trabajadores con competencia técnica, formación y acreditación es decir por médicos y enfermeros con la correspondiente especialidad en el campo del trabajo.

➤ Planificación y periodicidad respondiendo a los objetivos definidos y justificados por la exposición a riesgos no suprimibles o por el estado de salud de la población trabajadora abarcar:

➤ Una evaluación inicial, tras la incorporación al trabajo o al asignar tareas específicas con nuevos riesgos para la salud.

➤ Una evaluación periódica específica, pudiendo ser periodos regulares o no, según los productos o condiciones con o los que se trabajen y que estén regulados en legislaciones específicas que lo impongan, o a petición del trabajador, si considera que las desviaciones de su salud son producidas por la actividad laboral. Puede esta ser igualmente, según normativas específicas, previa a la exposición, post-ocupacional para riesgos que emerjan en largos periodos

➤ Una evaluación tras una ausencia prolongada por cuestiones de salud. Sin estar definido este periodo mínimo quedando a criterio médico cuál es el periodo de ausencia prolongada

➤ Nunca entrarán los reconocimientos previos a la contratación, ya que se busca que el puesto de trabajo se adapte a la persona.

- La Vigilancia de la salud será extensible a los trabajadores especialmente sensibles que si no vienen recogido en la legislación una definición se considerara que independientemente de la colectividad a la que pertenezca (edad, sexo...) sus características personales lo hacen especialmente vulnerables a los factores de riesgo del puesto o los riesgos propios pueden verse agravados. Por lo que deben identificarse, para poder aplicar la mejor adaptación al puesto de trabajo. Todo ello incluye estados biológicos, (como embarazo, lactancia, minoría de edad...) discapacidad, o características personales
- Documentada tanto las evaluaciones de la salud como las conclusiones de las mismas deben quedar registradas existiendo la obligación que recae en el empresario a mantener dicho registro durante periodos prolongados variables según la exposición y normativas aplicables. Inclusive al tratarse de datos personales, quedarán sujetos a la normativa de protección.
- Informando individualmente a los trabajadores de los métodos, objetivos y resultados para llevarla a cabo siendo además participada respetándose el derecho a la consulta y participación de los trabajadores o de sus representantes establecidos en la LPRL
- Gratuita para el empleado ya que al tratarse de una medida preventiva en materia de seguridad y salud en el trabajo tal como se establece en el art. 14 de la LPRL no repercutirá en el trabajador a la par que el tiempo invertido por el trabajador en la misma (en materia de reconocimientos) serán jornada laboral efectiva.

En resumidas cuentas la vigilancia de la salud nos ofrece soluciones a nuestros problemas en función de su dimensiones, como atajarlos, cómo de eficaces son las soluciones planteadas, y si en las tendencias históricas evolucionan hacia la mejora o empeoramiento de las situaciones.

Por ello todo lo dicho podemos entender a la vigilancia de la salud de los trabajadores como una matrioska de actuaciones que parte de la evaluación de los riesgos sobre el individuo, la vigilancia de la salud sobre un trabajador, la vigilancia del medio en el que se trabaja y finalmente la colectividad de los trabajadores. Por ello la vigilancia de la salud de los trabajadores consta de un componente colectivo que realiza un análisis epidemiológico del conjunto de los trabajadores, es decir, la incidencia de la afecciones y con un componente individual, es decir, el estado de salud de un trabajador, detectando las desviaciones de la normalidad en la salud en los individuos

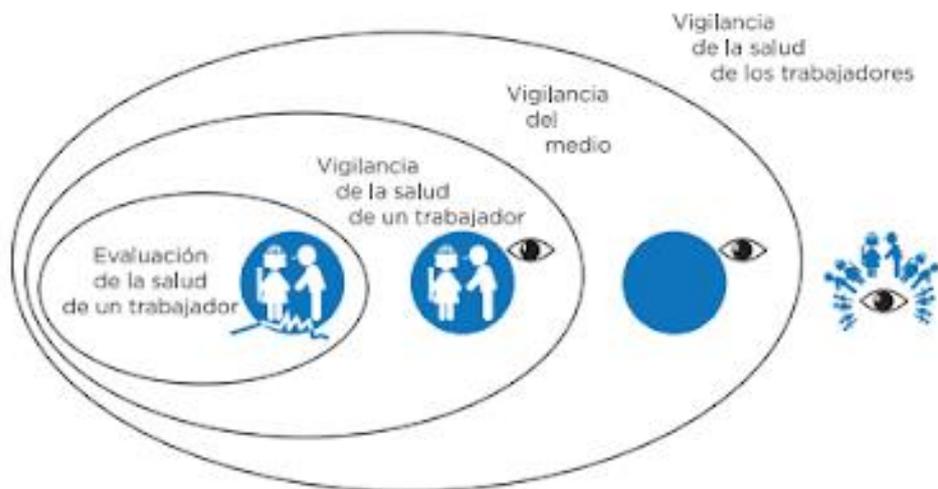


Imagen 6 Areas de accion de la Vigilancia de la Salud

En el marco sanitario engloba una serie de riesgos causados por agentes de naturaleza diversa, física, mecánica, química y biológica...etc que atienden a una serie de supuestos en materia de vigilancia de salud en función de los riesgos a los que se exponen (radiaciones ionizantes, exposición a agentes biológicos, agentes cortopunzantes...)

En concreto el personal sanitario que marca su actuación en el servicio de farmacia hospitalaria, su riesgo distintivo es la exposición ambiental e individual a agentes químicos, ya que en este servicio se lleva a cabo la preparación de diversas fórmulas magistrales de diversos fármacos, y preparados, que pese a su empleo necesario en determinadas alteraciones de la salud, son de manejo peligroso, con diversos riesgos de origen químico (corrosivos, vesicantes, cancerígenos, peligrosos para el medio ambiente....). Los más conocidos en el marco sanitario son los agentes citostáticos, ya que su manipulación implica no solo a la farmacia hospitalaria sino también a los distintos servicios donde se emplean estos fármacos pero no los únicos ya que la formulación magistral implica una serie de riesgos concretos para los participantes en la misma (19–21).

3. Objetivos

3.1. Objetivo General:

Inferir el papel del manipulador de citostáticos del servicio de farmacia hospitalaria, como objeto y sujeto dentro del marco de la vigilancia de la salud

3.2. Objetivos Específicos:

Analizar las funciones, competencias y capacidades del manipulador de citostáticos dentro del marco de los servicios de PRL.

Detallar el marco regulatorio bajo el que se encuentra sometido el trabajador de citostáticos.

Inferir los distintos aspectos que influyen en la protección de riesgos frente a la exposición a agentes químicos a las que se ve sometido el manipulador de citostáticos.

Observar la protocolización de la Vigilancia de la Salud del manipulador de citostáticos



4. Material y métodos

Se emplea una metodología híbrida de búsqueda:

1. Una búsqueda de literatura gris en buscadores de libre acceso como google, páginas web pertenecientes a organismos oficiales como el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), el Boletín Oficial del Estado (BOE), y diversas entidades de prestigio.

2. Una búsqueda indexada en base a palabras clave, empleando como único filtro de búsqueda en las bases de datos en los últimos 10 años Pubmed y Cochrane y la combinación de las palabras clave en inglés (anexa en la tabla 1) mediante el operador booleano AND. Se emplean el cómo palabras clave para a búsqueda aquellas indexadas como Descriptores en Ciencias de la Salud, (DeCS). La búsqueda se realiza en 17 de marzo de 2023. Se emplean como criterios de exclusión aquellos artículos redundantes y aquellos artículos no originales o revisiones (cartas al director o editoriales). Se seleccionan los artículos a texto completo en base a una lectura de título y abstract que proseguía a cuerpo y conclusiones desechando 149 y empleando un total de 21. Las palabras clave que fueron empleadas son las siguientes:

Cytostatic Agents, Occupational Exposure, Pharmacy Service Hospital, Occupational Risks, Occupational Medicine.

3. Metodología en bola de nieve de los artículos que revisten interés en los otros dos apartados

Combinación de palabras	Totales Pubmed	Totales Cochrane	Escogidos pubmed	Escogidos cochrane
((Cytostatic Agents) AND (Pharmacy Service Hospital)) AND (Occupational Risks)	6	0	2	0
(Cytostatic Agents) AND (Occupational Exposure)	36	14	3	0
(Occupational Exposure) AND (Occupational Medicine)) AND (cytostatic agents)	13	6	1	0

((Pharmacy Service Hospital) AND (Occupational Medicine)) AND (Occupational Exposure)	43	3	1	0
((Pharmacy Service Hospital) AND (Occupational Medicine)) AND (Occupational Exposure)) AND (Occupational Risks)	28	0	1	0
En bola de nieve	13			

Tabla 1 Artículos seleccionados



5. Resultados y discusión

5.1. Manipulación de citostáticos en la farmacia Hospitalaria

Establecidas las funciones que convierten al trabajador en manipulador de citostáticos se describirán una serie de funciones organizacionales que eviten la diseminación de los fármacos y del riesgo. Por ello las primeras de todas ellas atienden a:

- Centralización de la preparación
- Aplicación y cumplimiento estricto de la protocolización establecida y los procedimientos normalizados de trabajo existentes
- Limitación en número de los trabajadores expuestos
- Capacitación del personal y dotación de recursos apropiados a la carga de trabajo
- Empleo de sistemas cerrados junto con el uso de CSB

En lo relativo a la recepción de los fármacos se preferirá realizarse en un sitio delimitado y controlado manejado por personal competente y entrenado. Se exigirá a los fabricantes que él envío se realice en condiciones óptimas que eviten la diseminación del fármaco, se produzcan roturas etc. El lugar de recepción debe así mismo ser próximo a la zona de almacenaje que minimice el contacto y posibilidad de que se produzcan accidentes en la manipulación y transporte de los embalajes(7,8,11).

El lugar de almacenaje de los citostáticos debe considerar las necesidades concretas de almacenamiento de los agentes, (temperatura luz, humedad...) así como evitar posibles roturas de envases por caídas o enganches y preferiblemente se realizara de forma aislada a otros agentes farmacológicos. Algunos hospitales emplean de forma predilecta armarios automatizados como el Sistema Pyxis™ (ver imagen 6) que además presentan las ventajas añadidas de que solo el personal



Imagen 7 Sistema Pyxis TM de almacenamiento de fármacos

autorizado y con clave puede acceder a estos sistemas, permitiendo además el almacenaje diferenciado en los distintos cajones y estantes (7,8,11).

La preparación y condiciones de seguridad referente a EPIs equipos de trabajo y distribución serán abordadas más extensamente en los apartados siguientes. No obstante se debe resaltar que atenderán a los criterios de aislamiento y separación diferenciada junto con las precauciones en la preparación que eviten la diseminación del fármaco (7,8,11).

La dispensación del fármaco atenderá a las características del envase que debe transportarse desde la zona de preparación hasta la zona donde se administrará. Esto debe ser de diseño específico para estos fármacos siendo además resistentes a golpes y/o presiones o apretones. A lo que se suma la opacidad necesaria del envase en caso de que este sea fotosensible. Previendo la tarea posterior de transporte se envasarán en un sistema similar a doble bolsa que permita contener los derrames. Así mismo deberán ser etiquetados de forma inequívoca, con datos referentes a (7,8,11):

- Paciente a administrar.
- Contenido, en términos del nombre de medicamento y dosis.
- Vía de administración (oral, tópica o intravenosa), tiempo de duración de la administración.
- Preparación incluyendo fecha y hora así como de caducidad de la preparación.

El transporte de los citostáticos, de forma interna, es decir entre el servicio de farmacia y la planta u hospital de día debe realizarse en condiciones de custodia adecuadas manteniendo de ser necesario las condiciones térmicas para evitar el deterioro del fármaco, con las precauciones adecuadas que eviten la rotura de los envases (7,8,11).

La administración de citostáticos se tratará más adelante y superficialmente pues no es competencia del servicio de farmacia, aunque las medidas de prevención generales como el uso de EPIs, evitar la exposición etc... serán de aplicación (7,8,11).

En la eliminación de los desechos y residuos siempre se deberá tener en cuenta que todos los materiales que se emplean en la manipulación de citostáticos deben ser desechables y en caso de no serlo los materiales de limpieza que se empleen si lo serán. Se recogerán en contenedores rígidos etiquetados en función de los pictogramas de peligro, sin manipular los citostáticos siendo estos cercanos a las zonas de trabajo, sin llenar más de tres cuartas partes de su capacidad. Estos residuos se eliminan por incineración (7,8,11).

5.1.1. Preparación de Citostáticos: Generalidades

Por orden el mayor riesgo de exposición, por la propia manipulación del mismo, será la de la preparación de las dosis, seguida por la recogida de derrames accidentales, y el contacto con los efluvios del paciente.

La elaboración de citostáticos comprende todo proceso que va desde un preparado o forma de presentación comercial, a la obtención de dosis en concentraciones terapéuticas para la administración en el paciente. Las áreas destinadas a tal fin deben estar separadas del resto de servicio, el acceso debe ser limitado al personal autorizado y estar señalizado. Las habitaciones deben estar revestidas de pintura de fácil limpieza y con las esquinas redondeadas. Maximizando el interés de la salud y seguridad laboral se deben realizar esfuerzos de prevención encaminados a la actuación en las siguientes áreas (2,11,17):

1) Preparación y administración centralizada de los fármacos:

Lo cual se consigue mediante la centralización de los servicios en lo que se refiere a la preparación en la farmacia hospitalaria, así como destinando áreas concretas para el tratamiento del paciente, como en el hospital de día y la hospitalización oncológica-hematológica.

- 2) Control y disminución de la contaminación ambiental, que de forma genérica incluye:
- Formación del personal.
 - Disminuir al máximo posible la exposición de personal.
 - Optimización de los recursos humanos a la carga de trabajo y programación del mismo.
 - Empleo de equipos de protección individual y colectiva.
 - Cumplimiento estricto de protocolos de preparación y manejo, así.
 - Evaluación periódica de las medidas implementadas

3) Aislamiento del área de manipulación:

Que consigue la disminución de la exposición, evitando que la contaminación se disperse en toda la zona de trabajo, en tareas de preparación y de eliminación de residuos.

5.1.2. Equipos y espacios necesarios en la preparación de citostáticos

Las medidas que se detallan a continuación se fundan bajo el RD 665/1997 en base a su artículo 5 por los apartados 2 y 3, se establecen que ante la imposibilidad de sustituir el agente cancerígeno, lo cual es el caso de los agentes citostáticos, deberán emplearse sistemas cerrados y en su caso, de no ser posible el empleo de estos sistemas cerrados se deberá perseguir la más bajas exposición técnicamente posible. Así mismo el RD 773/1997 en su artículo 4, se establece que los equipos de protección individual, deben emplear si los riesgos

para los trabajadores no han podido evitarse o limitarse en base al conjunto de medidas tectica de protección colectiva o métodos de organización del trabajo.

No podemos olvidar tampoco la premisa que establece la Ley de Prevención de Riesgos laborales 31/1995 en su artículo 15 por la cual deben anteponerse las medidas de protección colectiva frente a las de protección individual. No obstante estas medidas colectivas tienden a ser insuficientes en la manipulación durante la preparación de estos productos ya que suelen encontrarse en superficies próximas (eso si en bajas concentraciones) en las áreas de elaboración de los citostáticos a partir de las presentaciones comerciales.

Las distintas medidas de protección colectiva e individual para el manejo seguro de los citostáticos pueden clasificarse en función de a qué nivel se aplique, ejemplificándose en la siguiente relación de las mismas.

Salas blancas

No es per se un requerimiento de equipo sino en sí mismo una distribución espacial o una medida organizativa para llevar a cabo los trabajos de preparación de los citostáticos para su uso final. La necesidad de trabajar en salas blancas no atiende solo a la necesidad de establecer medidas de control del riesgo higiénico que suponen los citostáticos, sino también cumple con la función de realizar los trabajos atendiendo a unas normas de calidad que permiten la elaboración de productos farmacéuticos en condiciones de esterilidad, pues la mayoría de estos preparados requieren de un administración endovenosa o parenteral. Por ello no solo deben ser seguros laboralmente hablando, sino también seguros en cuanto al producto final por el paciente. Por ello nos remitimos a normas como las que establece la AEMPS en su Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario (22).

Tomaremos como referencia para la clasificación de las salas blancas a Normas de correcta fabricación (en adelante GMP por sus siglas en ingles de Good Manufacturing Practices). En su Anexo I se recoge una clasificación en grados A, B, C y D en función del Número máximo de partículas permitidas en m³ iguales a o sobre superficies. No obstante existen otras categorías de clasificación, como es el caso de la Federal Standard 209 y la serie ISO 146441. Se adjunta unca comparativa de las distintas clasificaciones en la tabla 2 (22,23).

- En el grado A se realizan operaciones de elevado riesgo como llenado, de viales bandejas, conexiones asépticas etc, condiciones que se reproducen las Cabinas de Seguridad Biológica (en adelante CBS) donde hay flujo de aire vertical.

- En el grado B, se define como el entorno de la zona A.
- Los grados C y D son zonas limpias donde se realizan fases menos críticas de la fabricación de los productos estériles.

Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m3 y Equivalencias entre los distintos estándares						
Gra do	En descanso		En operación		Equivalen cia ISO 1446441	Equivalen cia Federal Standard 209 E
	≥0,5µm	≥5,0µm	≥0,5µm	≥5,0µm		
A	3.520	20	3.5200	20	4.8	100, M3.5
B	3.520	29	352.00	2.900	5	100, M3.5
C	352.00	2.900	3.520.0	29.00	7	10.000, M5.5
D	3.520.0	29.00	No definido	No definido	8	100.000 M6,5

Tabla 2 Clasificación de partículas en salas blancas

Cabinas de seguridad Biológica

Permiten el trabajo en condiciones de protección ambiental al permitir el aislamiento de la zona de manipulación en la que se trabaja. Dadas las características, de volatilidad y peligrosidad de estos agentes se va a requerir de trabajar en CBS y puesto que nuestro interés es la protección de la protección del trabajador recurriremos al empleo de la presión negativa en las CBS ya que maximiza esta protección, a lo que debe sumarse una localización planificada de las mismas evitando zonas de paso de personal, ubicación cercana a puerta y/o ventanas o las zonas de influencia de los sistemas de renovación de aire o aires acondicionados. Existen tres clases diferenciadas en numeración romana, y con propiedades distintas pero todas presentan al menos 1 filtro HEPA y se diferencia en función del aire extraído, recirculado o aislamiento físico.

Existen discrepancias en cuanto al tipo de cabina a elegir, algunos protocolos se remiten a la NTP 740 de Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario, que recomiendan

cabinas de Clase II tipo B, no obstante el INSTT recomienda estas o las de clase III, en este caso en su colección técnica "STP Basequim 015, Preparación de fármacos antineoplásicos en los servicios de farmacia hospitalaria:

exposición a agentes citostáticos", así como las cabinas de clase I en la NTP 233 que pese a ser cabinas destinadas a agentes biológicos del grupo 4 pueden emplearse para la manipulación de agentes cancerígenos siempre que el sistema de tratamiento del aire expulsado incluyendo filtros HEPA filtros de carbón activo etc. No obstante la NTP 233 también indica que las cabinas de clase I pueden emplearse para el manejo de productos cancerígenos, sin que este su uso desaconsejado, pero no previenen la exposición por contacto, ni garantizan la protección del producto, por lo que no son una buena opción ya que el aire se proyecta al exterior, por su lado el

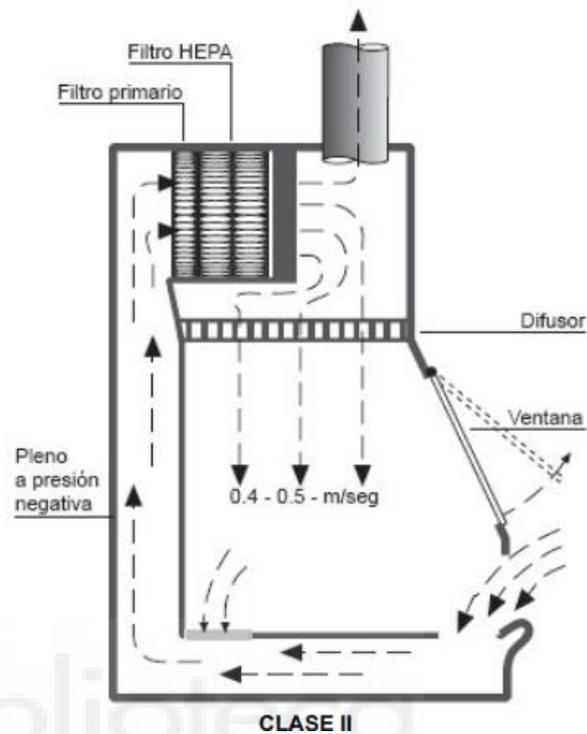


Imagen 8 Esquema de funcionamiento CSB clase II

protocolo de vigilancia sanitaria específica para citostáticos del ministerio de sanidad y consumo desaconsejan su uso ya que el aire no recircula (11,24).

Las cabinas Clase II tipo B1 (imagen 8) (2,25), permiten la extracción localizada de los contaminantes ambientales que se emiten al ambiente durante la manipulación de los citostáticos, evitando la diseminación del fármaco en el área de trabajo. Las cabinas cuentan con un flujo laminar vertical (FLV), de aire filtrado que es estéril, protegiendo al trabajador tanto por esta cortina de aire como por la presión negativa a la que están sometidas, a lo que se suma la extracción del aire siendo filtrado por filtros absolutos regidos por la norma UNE-EN 1822-1:2010. Estos son los HEPA (High Efficiency Particle Arresting) de la clase H14 o del grupo U ULPA (Ultra Low Penetration Air), que son unos filtros de mallas de vidrio dispuestas al azar en su matriz filtrando partículas presentes en el aire con una eficacia del 99,97%. Debe de tenerse en cuenta que estos filtros (los HEPA) se diseñaron originariamente para riesgo biológico y no son completamente eficaces en la protección contra vapores (11,25). No obstante, existe la recomendación general de que la cabina empleada en el servicio de farmacia hospitalaria, que se destine al uso de la preparación de citostáticos debe

ser destinada exclusivamente para tal fin, con el objetivo de evitar la diseminación indeseada de los fármacos.

Las características de estas CSB II B existen hasta 3 subtipos se rigen por la UNE-EN 12469:2001 están definidas en la NTP 233 y NTP 740 de INSST, (11,24,25) deben cumplir las siguientes características:

- Un 30% del aire es recirculado sobre el área de trabajo y un 70% es extraído.
- La entrada de aire será por las aberturas frontales, que será de 20 cm con un flujo mínimo de 0,5m/seg.
- El flujo descendente de aire debe ser de 0,25m/seg.

Si bien es cierto que esta es la consideración genérica que hace las NTPs citadas pues el protocolo e vigilancia específica contra citostáticos hace referencia a una serie de diferencias en cuanto al aire extraído y recirculado, siendo II B 1 70%/30% extraído/recirculado y en el caso de la II B 3 a la inversa 30%/70%, prefiriendo las de extracción total o CSB tipo II B 2 pues no existe recirculación de aire y es extraído completamente. No obstante todas las cabinas Tipo II serían aptas para el trabajo con citostáticos pues permiten el trabajo con contaminantes químicos. 30%/70%

No obstante, en las CSB de clase II, se preferirán aquellas que cumplan con la norma alemana 12980:06 ya que son específicas en cuanto a requisitos técnicos para el manejo de citostáticos (11).

Las CSB de clase III (imagen 9), también llamados aisladores, por su lado están regidas por la UNE-EN 12469:2001. Estas cabinas cuentan con puertos de transferencia para introducir o sacar los productos ya que en ella se mantiene una presión de aire negativa, a la vez que están selladas herméticamente separando físicamente al trabajador de la zona de trabajo a través de barreras físicas como son unos guante incorporados y a la propia cabina. En este caso la extracción del aire es del 100% con dos filtros de partículas que se montan en serie para el completo filtrado de aire. Estas cabinas son las más restrictivas a la hora de la posible exposición limitándola al máximo grado, siendo por ende las más seguras pues impiden por su propio

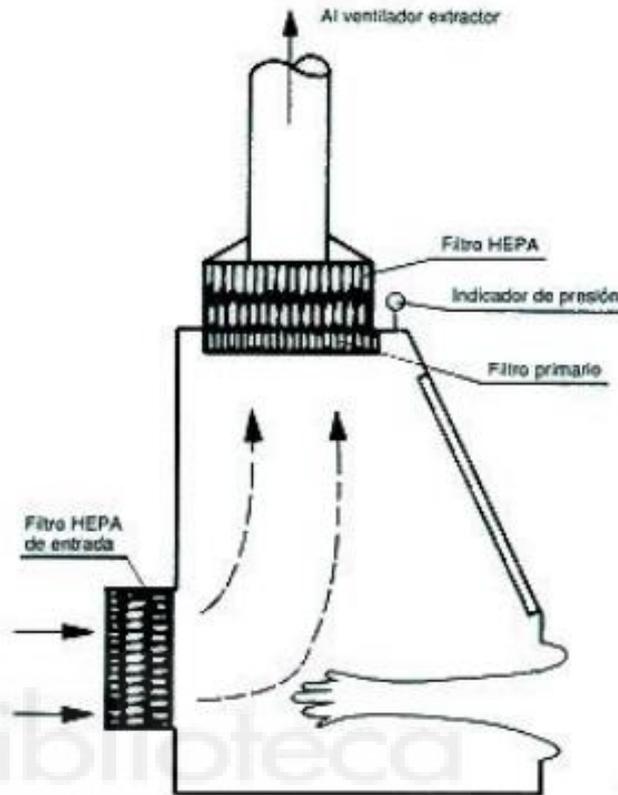


Imagen 9 Esquema de funcionamiento de CSB de clase III

diseño la exposición al contacto, aunque las dificultades que ofrecen para el trabajo habitual hace que se prefieran las CSB II B 2 (11,24,25).

El trabajo en la CSB se establecen una serie de recomendaciones para su trabajo en ella (7,8,11,24):

- El funcionamiento del sistema de ventilación de la misma funcionara 24/7/365, es decir todos los días todo el tiempo
- Debe ser empleada exclusivamente para citostáticos
- No comer, usar cosméticos beber
- No portar alhajas relojes ni otros objetos
- Limpiar el material que se introduce con alcohol 70%
- Emplear solo el material necesario para la preparación
- Al introducir el material se esperara entre 2-3 minutos para que se restablezcan las condiciones de flujo laminar antes de proceder a las tarea

- No bloquear las entradas ni salida de aire ni emplear la zona superior de la cabina como repisa. Tampoco se deben emplazar objeto a menos de 8cm a los laterales o 10 al frente de la CSB
- Los materiales deberán guarda un distancia entre sí que permita la corriente de flujo
- La limpieza se efectuara con la cabina en funcionamiento, empleando tejidos estériles desechables, que no emitan partículas. Se realizara con agua jabonosa y aplicando a continuación alcohol al 70%
- La limpieza de la cabina se efectuara antes del trabajo en la cabina, al finalizar el trabajo, en caso de derrame y ante el cambio del fármaco a preparar.

Equipos de Protección Individual

Los EPIs, son indispensables en la manipulación de agentes químicos peligrosos, máxime cuando el trabajo realizado tiene lugar en cabinas menos seguras CBS I y II sin eximir por ello su uso en las CSB III. En la tabla 3 se indica el conjunto de normas técnicas que han de cumplir los distintos EPIS. Todos sin excepción han de armonizados en base al Reglamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a los equipos de protección individual, cumpliendo con él, en lo relativo a la protección eficaz frente a los riesgos que motivan su uso sin causar molestias en el trabajo, Mercado CE, talla, fecha de fabricación, y el Real Decreto 773/1997.

Los EPIs más usuales en el marco del trabajo en el marco de la acción sanitaria (2):

- ❖ Guantes
- ❖ Mascarillas
- ❖ Gorro
- ❖ Bata

De forma pormenorizada los EPIs protegen las partes siguientes del cuerpo:

Protección de manos→ Protegen frente al riesgo de contacto de la piel con los productos químicos peligrosos

Se emplearan guantes de protección frente a agentes químicos. Si bien ningún guante disponible en el mercado es del todo impermeable a todos los fármacos existentes, ya que la penetración del agente químico depende tanto del tiempo que este permanezca en contacto con el guante como de la naturaleza química del mismo (2,7,11,26,27)..

Si bien es cierto que algunos protocolos de trabajo consultados recomiendan su cambio periódico, realizando cambios de los mismos entre periodos que abarcan de 30min a 1 hora,

indicándose el cambio de los mismos en caso de rotura, contaminación o finalización del trabajo. En cuanto al material de fabricación son adecuados para el trabajo con citostáticos los guantes esterilizados desechables, de látex nitrilo, neopreno, poliuretano o policloropreno evitando los de cloruro de polivinilo (PVC) o empolvados pues ofrecen menor protección o favorecen el agregado y acumulación de citostáticos. El estándar ASTM D-6978-05 establece así mismo que todo guante con un tiempo de paso superior a 30 minutos será apto para su empleo como citostáticos. Si el citostático es lipófilo se recomienda su retirada tras la finalizar la manipulación independientemente del tiempo de trabajo (2,7,11,26,27)..

Esta altamente recomendado el uso de doble guante de distinto material entre sí para incrementar la protección según la norma USP 800. Así mismo se debe poner el guante en contacto con la piel bajo el puño de la bata y el superior por encima del puño de la bata de tal manera que no quede espacio sin cubrir entre los puños de la bata y el guante evitando de esta el contacto directo con la piel y la contaminación de los puños de la bata (2,7,11,26,27).

Vías respiratorias→ Riesgo de inhalación atmosferas peligrosas

El uso de mascarillas y equipos de protección de las vías respiratorias, nunca sustituirán el empleo de la CSB, y no están especialmente indicadas para su uso durante la manipulación de citostáticos por parte de las notas técnicas del INSST, pero si se tratan de un buen complemento de las mismas, aunque si es de uso obligatorio en las tareas de limpieza en la parte interna de las cabinas o situaciones puntuales y fortuitas, que requieran el trabajo externalizado de la cabina o derrames accidentales. En cualquier caso las mascarillas a emplear deberán poder filtrar partículas empleado filtros P3 capaces de filtrar partículas, junto con adaptadores faciales tipo mascara o media mascara y en su caso pueden también emplearse siendo además más frecuente el empleo de mascarillas que filtren partículas tipo FFP3. Estos filtros para partículas, según normativa dado que es para partículas era de color blanco (7,11,26,28–31).

Ojos y cara→ Protegen frente a riesgos derivados de exposición a gases y partículas de polvo finas (gases, sprays, nieblas, aerosoles, etc.)

El INSST no indica como necesario el empleo de protección facial/ocular siempre que se la CSB sea adecuada. Su empleo sin embargo, esta aconsejado para las labores de limpieza especialmente cuando se trata de casos de derrame accidental o si existe un riesgo de salpicadura. Además frente al riesgo de salpicaduras, se preferirá el uso de las pantallas de protección facial al mero empleo de la protección ocular solo protección ocular con gafas de seguridad, en el caso de solo disponer de gafas se recomiendan aquellas que cuenten con

protecciones laterales con campo de uso 3 de montura integral, para la protección frente a gotas. Habitualmente no son desechables por lo que se requerirá la descontaminación tras su uso con agua y un algún agente detergente (2,7,11,32,33).

Protección del cuerpo→ Protegen frente al riesgo contacto de la piel con productos químicos peligrosos para la salud.

Se emplearan batas desechables de apertura trasera, no permeables especialmente en la zona ventral y tórax, de manga y puño elástico ajustado a nivel de la muñeca. Debe retirarse la bata al final de la tarea o ante accidentes que supongan un derrame o rotura, depositándose la misma en un lugar habilitado sin abandonar el puesto de trabajo. Estas batas tendrán la consideración tipo 6, es decir se consideran trajes de protección parcial del cuerpo frente a salpicaduras, no debe abandonarse la zona de preparación con la bata. Así mismo el gorro deberá ser empleado por todo trabajador de CSB, siendo desechable y ser colocado previamente a la bata. Las calzas por su lado son requisito indispensable de todo trabajador en salas blancas por lo que se empleara n de forma sistemática (2,7,11,34,35).

Ropa de trabajo

Si bien la ropa de trabajo, que no protege específicamente frente a ningún riesgo de naturaleza química y por tanto no están consideradas per se cómo un EPI. El trabajo en salas blancas requiere del empleo de gorros y calzas o calzado específico, el cual además debe ser lavable y deberá poder esterilizarse. Ante cualquier derrame accidental sobre la ropa de trabajo esta deberá retirarse inmediatamente y proceder al lavado de la piel. El uso de esta ropa de trabajo también atenderá a criterios lógicos que eviten riesgos de otras naturales, como la caídas, enganches etc, (que no se holgada, que pueda engancharse o caerse...) (2,11)

EPI	Norma técnica	
Guantes	UNE-EN ISO 374-1:2018	Guantes de protección contra los productos químicos y los microorganismos. Parte 1: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos químicos.
	UNE-EN ISO 374-5:2018	Guantes de protección contra productos químicos y los microorganismos peligrosos. Parte 5: Terminología y requisitos de prestaciones para riesgos por microorganismos.

Medias máscaras y mascarillas FFP3	UNE-EN 149:2001+A1:2010	Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado.
	UNE-EN 405:2002+A1:2010	Equipos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes con válvulas para la protección contra gases o contra gases y partículas. Requisitos, ensayos, marcado.
Mascaras completas	UNE-EN 136:1998, UNE-EN 136/AC:2004	Equipos de protección respiratoria. Máscaras completas. Requisitos, ensayos, marcado.
Boquillas	UNE-EN 142:2002	Equipos de protección respiratoria. Conjuntos de boquillas. Requisitos, ensayos, marcado.
Filtros P3	UNE-EN 143:2001/A1:2006	Equipos de protección respiratoria. Filtros contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado.
Gafas de protección de montura integral	UNE EN 166:2002	Protección individual de los ojos. Especificaciones
Pantallas		
Bata	UNE EN 13034:2005+A1:2009	Ropa de protección contra productos químicos líquidos. Requisitos de prestaciones para la ropa de protección química que ofrece protección limitada contra productos químicos líquidos (equipos del tipo 6)

Tabla 3 Norma UNE para EPIs en el trabajo con citostáticos

Equipos de bioseguridad

La NTP 740, informa que el trabajo en CSB garantiza la ausencia de contaminación exterior. Sin embargo, existe bibliografía al respecto, que niega esta afirmación al reportarse sintomatología propia de la exposición aguda a los fármacos, aunque las consecuencias de la exposición crónica son más discutidas. Los equipos de bioseguridad persiguen una manipulación estanca de los fármacos dentro de la CSB, actuando como un aislamiento

adicional que consigue minimizar aún más el riesgo de exposición. De esta forma se maximiza la seguridad mientras que se mantiene la asepsia imprescindible para la utilidad de los preparados. Existen diversos sistemas comerciales, llamados en adelante CSTD por sus siglas en inglés (Closed System Transfer Devices), tal como los define la NIOSH (National Institute for Occupational Safety & Health perteneciente al CDC) son aquellos “dispositivos de transferencia de fármacos que impide mecánicamente la transferencia de contaminantes ambientales al sistema y el escape de concentraciones peligrosas de fármacos o sus vapores”, los cuales son clasificables según si se destinan a la preparación o a la administración de citostáticos. La FDA emite las autorizaciones bajo el código ONB (Optimal Normal Basis), que es específico para estos sistemas CSTD siendo y la barrera que impide la exposición a la atmosfera del citostático puede ser mecánica o por filtración del aire. Por su lado en España están regidos por las especificaciones del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, se consideran de la clase II a, y no existe una legislación específica para esta clase de productos.

Habiendo emitido en 2015 el INSST la NTP 1051 y Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación que es sustituido en 2018 por la NTP 1134 Exposición laboral a medicamentos peligrosos: sistemas seguros para su preparación Deben cumplir las siguientes condiciones al manipular el fármaco (2,6,7,36–39):

❖ **No contaminación del aire o del trabajador:** por parte del recipiente primario como las conexiones, evitando la formación de aerosoles, no acumulación de presiones etc.

❖ **Asepsia:** imprescindible ya que la contaminación implicaría el desechado de la solución ya que muchas se administran de forma parenteral.

❖ **Fiabilidad de utilización:** que el transvase del volumen se haga sin riesgos de rotura por pinchazos incluyendo puntas romas etc.

❖ **Capacidad de vaciado total:** debe de permitir la transferencia de todo el volumen de la solución.

❖ **Universalidad de las conexiones:** compatibilidad de los mismos en todos los pasos.

❖ **Posibilidad de filtración:** si bien no es frecuente, en ocasiones se requiere para algunos productos por la solubilidad de los mismos.

❖ **Precisión del transvase:** que mantenga la volumetría de la mezcla y por consiguiente la dosis.

❖ **Diseño del equipo para la aplicación:** en referente a la seguridad y ergonomía los usos posteriores a la preparación (transporte almacenado y administración)

En el mercado encontramos muchas marcas y sistemas. En España salvo los Sistemas Halo® y Chemolock® (7). Entre otros encontramos siguientes (2,6,7,36–38).

Denominación	Funcionamiento	Marcas comerciales
Sistema de intercambio de aire-líquido de doble aguja para equilibrar las presiones.	Una aguja saca fármaco y otra lo reemplaza con aire estéril. De la misma forma recogen el aire contaminado de la cámara de aire y las agujas se mantienen retenidas en un adaptador para evitar pinchazos	Equashield® 
	Funciona como un adaptador al vial con sistemas de conexión luer, creando un sellado interno y donde se perfora doblemente el inyector aspirando el fármaco y retirando aire por un vía y retirando fármaco en la otra	Halo Closed System® 
Sistema de tres componentes: Protector del vial del fármaco, inyector y conector	Se llena una aguja con aire, conectándose a un inyector y protector inyectando el aire en un recipiente de membrana flexible, el cual actuara como reservorio sustituyendo el volumen de fármaco aspirado del vial.	Phaseal® 
Sistema con adaptador a vial y jeringa, que compensa presiones en el vial	Son adaptadores vial jeringuilla, que sin aspirar aire del exterior compensan las presiones internas del sistema	ICU Medical 

<p>Sistema de transferencia con doble filtración y compensación de presiones</p>	<p>Una membrana hidrófoba de carbón activo con un paso de poro de 0,2 µm actúa de Barrera ante aerosoles partículas y vapores con dos adaptadores tipo luer lock</p>	<p>Tevadaptor®</p> 
<p>Sistema de conexiones con equilibrio de presiones con balón interno</p>	<p>No existe aguja sino un punzón en el vial y una válvula de conexión equilibrándose las presiones mediante el balón interno</p>	<p>Chemoclave® Chemolock®</p> 
<p>Sistemas con equilibrio de presiones mediante filtros de 0,2 micras</p>	<p>Existen muchos sistemas esencialmente todos se componen de un válvula asociada a un filtro con conectores tipo luer-lock, con distintas prestaciones, algunos bloquean el sistema tras e llenado no se desconecta etc.</p>	<p>Smartsite® (en la imagen) Vialshield® Texium® Chemo mini spike®, On Guard®, Pure Site®</p> 

Tabla 4 Relación de sistema cerrados comercializados en España

Los sistemas cerrados siguen incorporándose a los servicios de farmacias en gran medida por los requerimientos y recomendaciones de la legislación como los RD 349/2003 RD 1591/2009, no obstante el gran impedimento para su implementación sigue siendo su elevado coste per se, junto con las pérdidas que se derivan el espacio muerto del sistema de carga, que es mayor al de una aguja de carga convencional. En cuanto al sistema Phaseal ® parece permitir un mayor aprovechamiento del fármaco del vial hasta un 15% con respecto a otros sistemas, más siendo además uno de los más económicos y que pueden suponer diferencias entre los distintos usos de sistemas que oscilan entre los 30.000 y casi 300.000€ anuales (40)

5.1.3. Otros fármacos y preparaciones

Dentro del servicio de farmacia como se ha comentado también existe la preparación de nutriciones y fórmulas magistrales son los componentes químicos de menor riesgo químico.

En el caso de las nutriciones no suponen un riesgo químico equivalente al de los citostáticos, ya que el principal problema que reviste su manipulación durante las tareas de preparación es de carácter técnico y residen en mantener las condiciones de esterilidad (3).

Como su propio nombre indica son alimento y por ende los preparados son susceptibles de la colonización por organismos vivos, que en el caso de producirse puedan reportar una colonización un riesgo de infección y sepsis a los receptores de estos preparados (3).

Por su lado encontramos otra serie de fármacos y productos químicos potencialmente peligrosos, que revisten riesgos químicos de naturaleza análoga a los posibles riesgos que presentan los citostáticos, inclusive el riesgo mutagénico, pero que no se emplean para el tratamiento del cáncer constituyen resumir este apartado como el cajón de sastre que no se compone de nutriciones ni citostáticos es decir, todos aquellos preparados farmacéuticos o no, que se requiere en el desempeño del hospital (3).

En cualquier caso las medidas adoptadas para la preparación de los citostáticos se emplearan de igual forma para la preparación de estos (3)

5.1.4. Administración de citostáticos

Si bien esta tarea no ha lugar dentro del propio servicio de farmacia, esta labor sí está recogida dentro de la exposición laboral de los manipuladores de citostáticos como se ha definido.

La exposición, con respecto a los manipuladores del servicio de farmacia, es menor, tanto en lo referente al tiempo de exposición como a la concentración expuesta por regla general. En la administración del fármaco, la preparación ya se ha realizado en el servicio de farmacia y el citostático ya se encuentra reconstituido y diluido a dosis terapéuticas y no en formulaciones comerciales concentrada. Inclusive a todo ello existen sistemas de administración cerrados de fármacos para el caso de los fármacos intravenosos, como el Oncoset ® que permite la administración sin exponerse a riesgos de salpicaduras, ni el contacto con el medio externo del citostático, ya que este pasa desde la bolsa emitida por el servicio de farmacia a través del sistema hasta el paciente permitiendo incluso el lavado del sistema de infusión con suero fisiológico o glucosado, sin siquiera retirar la bolsa que contenía el citostático consiste en un sistema de infusión con varios puertos los cuales se purgan inicialmente con suero fisiológico o glucosa conectándolo al paciente y seguidamente uniendo

mediante sistemas luer lock el citostáticos en conexiones inferiores al suero de modo y forma que los preparados farmacológicos una vez administrados pueden lavarse del sistema propulsarse con el suero de purga . Puede consultarse un esquema del mismo en la imagen 10

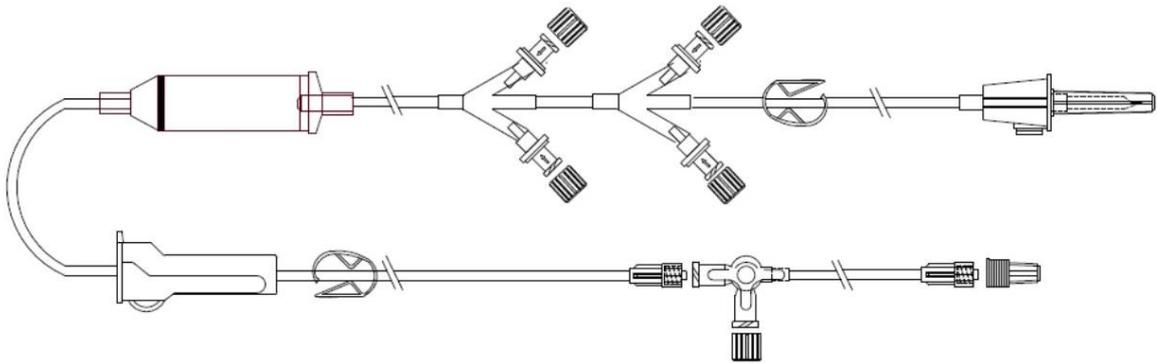


Imagen 10 Sistema Oncoset ®

De forma general se prevendrán el riesgo se emplearan guantes, batas, como los ya descritos, sistemas de conexiones luer- lock, se evitara el uso de botellas de vidrio paños absorbentes cerca de la vía etc. Así mismo el personal debe estar formado y reconocer la extravasación en de la vena que ocasionará lesiones en el paciente y un riesgo adicional de contaminación por los fluidos que se emitan ya que los citostáticos son irritantes, vesicantes etc (3,7,8,17).

En la administración las mayores exposiciones vienen derivadas por ende de los que salvo en los casos de extravasación o el derrame accidental del citostático por rotura de la bolsa junto con el manejo de los fluidos del paciente que lo contienen o formas metabolizadas del mismo.

5.1.5. Derrames, exposición accidental, Residuos y Desechos

En las plantas u hospitales de y el propio servicio de farmacia se dispondrá tanto de un equipo ante derrames, claramente identificado y que contendrá (41):

EPIs	Material para la limpieza
Gafas antisalpicaduras de montura integral	Paños absorbentes

Dos pares de guantes	Contenedor rígido, y para material punzante
Calzas	Bolsas de plásticos
Gorro	Pinzas
Bata protectora impermeable	Escobilla y recogedor
Mascarilla FP3	Polvo absorbente de materias químicas
	Solución jabonosa
	Señalización de peligro

Tabla 5 Contenido del Equipo de derrames

El derrame puede producirse en la CSB o fuera de ella (41):

En la CSB en ningún momento se desconectará el flujo de aire, se procura a retirarse los EPIs con los que se estaba trabajando y a colocarse los del kit de derrames. Se procederá a retirar el derrame evitando incrementar la superficie contaminada. Si se trata de líquidos se emplearan gasas secas y si son polvos, o cristales estas se humedecerán. Se desmontara la superficie de trabaja para acceder a zonas profundas y retirar todo el derrame llevando a cabo la limpieza con agua jabonosa, y a posterior con alcohol 70º desechando todo residuo en los contenedores específicos para citostáticos comunicando al responsable del servicio el incidente (41).

Si sucede **fuera de la CSB** lo primero es aislar la zona afectada y señalizarla. Y seguidamente ponerse el equipo de derrames y recoger el derrame de la misma forma que si se trata dentro de la cabina. Al finalizar las operaciones se desecharán y retiraran la indumentaria y se limpiará 3 veces la superficie afectada por el derrame con agua jabonosa (41).

Si el trabajador ha sufrido una **exposición accidental** se desecharán los epi y la ropa contaminada procediendo a lavar la zona afecta.

Si es piel integra se lavara durante un periodo no inferior a 10 minutos con agua y jabón no antiséptico. Algunos citostáticos puede requerir de un tratamiento previo como es el caso de la mitomicina, que primero se debe lavar con bicarbonato sódico 1 M o la Carmustina que también se aplicara el bicarbonato si aparece irritación local (41).

Si cae en ojos o mucosas de igual forma se lavara en lavaojos o superficie con agua corriente durante periodo no inferior a 10 minutos después con suero fisiológico durante un

periodo no inferior a 5 minutos, retirándose la lentillas si las hubiere y se acudiría al oftalmólogo (41).

Si se produce con material cortopunzante se lavara durante un periodo no inferior a 10 minutos con agua y jabón no antiséptico aplicando alcohol 70º sobre la herida. Si hubiera inoculación se procedería a tratar como si fuese una extravasación. Se requiere de atención por parte del servicio de urgencias (41).

En todos los caso habrá de dar parte al servicio de prevención.

Con los residuos citostáticos de forma general se procede a su destrucción por incineración aunque en ciertas ocasiones se procede a la neutralización química de los mismos. La neutralización química del citostático, es posible para algunos citostáticos como la vinblastina (con agua caliente y lejía al 10%), sin embargo no está recomendada salvo que sea necesaria por imposibilidad de llevar a cabo la incineración (8).

En España la legislación que atañe a la gestión de los residuos queda un poco en tierra de nadie, sin existir una legislación común que unifique criterios, si bien es cierto que viene aplicándose los criterios de las leyes 10/1998 de Residuos y Real decreto 833/1988 de reglamento para la ejecución de la ley 20/1986 básica de residuos tóxicos y peligrosos modificada por el 952/1997 y por la 22/2011 a su vez derogada siendo la ley 7/2022 de residuos y suelos contaminados para una economía circular.

Se ha venido operando con una clasificación establecida esencialmente en tipos de residuo en 4 tipos, si bien es cierto que pormenorizadamente incluyen subclasificaciones que dan lugar a tratamientos concretos para cada residuo. En el tema que no ocupa no centraremos en lo necesario para los residuos citostáticos. La clasificación establecida en la NTP 372 es la siguiente (2,42):

- I. Residuos asimilables a los residuos municipales
- II. Residuos sanitarios no específicos
- III. Residuos sanitarios Específicos
- IV. Residuos tipificados en normativas singulares, siendo esta ultima la categoría donde se encontrarían los citostáticos

No obstante en la más actual NTP 838 se amplían estas categorías a dos más quedando los residuos producidos en centros sanitarios según los grupos de la tabla adjunta (3,43):

Grupo	Descripción	Contenedor	Precaución
I	Residuos urbanos (comida mobiliarios papel etc)	Bolsa de basura negra	Cerrar bien
II	Residuo Sanitario asimilable al urbano (restos de textiles, yesos bolsas etc, que aunque contengan fluidos corporales estos no sean infecciosos)	Bolsa verde	No arrastrar ni compactar, cerrar bien
III	Residuos sanitarios específicos (peligrosos al contener agentes infecciosos, muestras de fluidos de + de 100 ml, cultivos bacterianos etc, material corto punzante)	Recipientes rojos de 30-60 L Para el material corto punzante se emplea recipientes de 1-2 5- o 10 l amarillos.	No manipular el interior, no transvasar no llenas más de $\frac{3}{4}$ mantener el cierre temporal.
IV	Restos humanos (estos de amputaciones, abortos, cadáveres etc)		
V	Residuos químicas, (halogenados metales líquidos disolventes, pilas etc)	Recipientes de 10-30-60 L azules para residuos solidos Garrafas de 20 L para residuos líquidos.	No mezclar residuos de naturaleza distinta, cerrar siempre los envases y no llenar más de un 80% de su capacidad

VI	Residuos citotóxicos (citostáticos, medicación jeringuillas textil viales etc)	De 30L a 60L de color azul 1-2 5- o 10 l azules para material cortopunzante.	Retirada inmediata cierre temporal no manipular el interior.
----	---	---	---

Tabla 6 Clasificación recipientes y precauciones generales para con los residuos sanitarios.

Los recipientes que contienen citostáticos deben se además de un solo uso de polietileno o poliestireno resistentes a los agentes químicos, pudiendo proceder a su cierre hermético (42).

Se ofrecen disposiciones generales relativas además higiene y seguridad reciclaje etc, no abandono, gestión y custodia junto con qué hacer con los residuos peligrosos. Los citostáticos entrarían dentro de esta clasificación como residuos peligrosos últimos los citostáticos, separarse etiquetarse registrarse e informar ante su desaparición etiquetado. En la etiqueta de residuo debe de figurar (10):

- Código de identificación según lo establecido en el Real Decreto 833/1988 en su anexo I donde aparecen unos códigos tabulados.
- Titular dirección y teléfono de los propietarios del residuo, así como la fecha de envasado
- Naturaleza de los riesgos que contiene, en base a lo establecido por los pictogramas del CLP
- Indicando además la presencia de la contaminación de citostáticos.

5.2. Evaluación de la Exposición.

La exposición ambiental de sustancias químicas puede medirse a través del muestreo de aire y superficies, recurriendo a los diversos valores de valores límite ambiental VLA (VLA-ED, VLA-EC). La exposición a través de los indicadores biológicos miden la concentración de agente en muestras de diversa naturaleza (habitualmente orina o sangre), que no deben de sobrepasar los Valores Límite Biológicos (VLB).

No obstante en ambos casos estos valores límite donde se presupone una seguridad para el manipulador de citostáticos no están disponibles o no existen por falta de estudios, e incluso hay fármacos que no están catalogados como agentes cancerígenos, pues siguen sin ser incluidos en la directiva CE nº 1272/2008, contándose solo con las recomendaciones de la red europea de Bioseguridad de un límite de 100 picogramos (pg)/cm², en superficies. Tanto es así que para uno de los citostáticos más empleados como es el caso de la ciclofosfamida, no se dispone de estos límites, bien sea por falta de estudios o por problemas en el muestreo.

No obstante, el problema sigue siendo que en la evaluación del riesgo reside un vacío al tratarse de un riesgo a largo plazo junto con suma la incertidumbre de los efectos subclínicos de los fármacos en la salud de los trabajadores no permite identificar claramente qué nivel de exposición esta exente de riesgo, pues no existen con carácter general métodos reglados o normativa específica en cuanto a técnicas de análisis y muestreo, ni valores de referencia en cuanto a seguridad de la exposición en el ámbito laboral. Si bien es cierto que siempre se aplicará el criterio lógico de a menor concentración menos riesgo y a la inversa. Pese a ello existen índices de aproximación para medir los niveles de exposición ambiental como aproximación. Este es el caso del Índice de contacto Citotóxico (ICC) del francés *Centre d'Information pour le Medicament Français*, específico para las tareas de preparación y administración de citostáticos. En él la exposición depende las preparaciones realizadas el número de administraciones y el número de hora semanales efectivas realizadas en la tarea (7,44):

$$I. C. C. = (N_p + N_a) / N_h *$$

* N_p: Número de preparaciones realizadas por un trabajador durante un tiempo determinado.

* N_a: Número de administraciones realizadas durante un tiempo determinado.

* N_h: Número de horas semanales efectivas realizadas en la tarea.

Y estableciéndose 3 niveles de creciente exposición (7,44):

NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3
Valores de ICC menores que 1, ICC < 1	Valores de ICC en el rango entre 1 y 3, 1 < ICC < 3	Valores de ICC mayores a 3, ICC < 4,5:
Preparación y administración ocasional, asociado a un mínimo de recomendaciones.	Preparación y administración en cantidades moderadas. Se asocia áreas de trabajo aisladas específicas.	Preparación y administración realizadas de manera intensiva y rutinaria. Se asocia a una unidad centralizada, equipada y adaptada a tal fin.

Tabla 7 Valores de exposición ICC

En el que ningún trabajador que este expuesto debería sobrepasar una frecuencia de contacto con valores de ICC mayores a 4,5, según este índice.

Habitualmente para la cuantificación del citostático se realiza en base a una limpieza superficial combinada con espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida para lograr una alta sensibilidad, tanto en valores ambientales como en valores biológicos. (45)

La mayoría de los estudios que miden la exposición tienen en cuenta indicadores biológicos, refiriéndose a presencia o ausencia llevando a cabo otras técnicas intentando cuantificar la genotoxicidad que se haya podido producir. Existen diversas pruebas que permiten determinar y cuantificar estos efectos ocasionados por los citostáticos, agentes químicos y hábitos tóxicos. Los más usuales:

- Prueba de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) es un biomarcador sensible al daño cromosómico y su posible reparación sirviendo para determinar la posible susceptibilidad a los efectos mutágenos y carcinógenos inclusive la malignidad pudiendo servir como un marcador preclínico en la detección temprana de cáncer detectando defectos en la reparación del DNA (46)

- Los micronúcleos (MN), también llamados cuerpo de Howell-Jolly se trata de fragmentos cromosómicos extranucleares resultado del daño no reparado en el proceso de división celular, que en origen se describieron en glóbulos rojos posteriormente siendo identificados en linfocitos. La inducción de su formación se debe a diversos agentes genotóxicos, como es el caso de los citostáticos, aunque también su aparición se incrementa ante déficits de ácido fólico y vitamina B. Se ha convertido en un biomarcador muy empleado por su rápida formación y fácil detección (47).

- Aberraciones Cromosómicas

➤ Daño primario en el DNA llamado bioensayo cometa, o electroforesis alcalina de células individuales o SCGEA (Single Cell Gel Electrophoresis Assay), donde se evalúan lesiones específicas en la hebra de DNA en el material genético (48).

5.2.1. Evidencias de exposición y efectos sobre la salud de los trabajadores.

Las preocupaciones frente al riesgo laboral que supone la exposición a citostáticos, surge en 1979 de la mano de los estudios de Falck y colaboradores, que mediante la aplicación del test de Ames, corroboraron la mutagenicidad en muestras de orina de manipuladores de citostáticos, a lo que prosiguió la publicación de diversas entidades como OSHA, NIOSH y ASHP de manuales y guías para la manipulación segura de estos fármacos (39).

Surge por tanto la necesidad de cuantificar esta exposición para establecer los niveles umbrales para su manejo seguro, no sin impedimentos por su variada naturaleza química

Esta evaluación y cuenta con evidencia científica es escasa desde 1992 se han detectado la presencia de los mismos en orina en los manipuladores de citostáticos por Ensslin y colaboradores, pese al uso de las medidas de seguridad estandarizadas (cabina, EPIs). Este grupo en estudios posteriores indagaron en la presencia de dos citostáticos la ciclofosfamida y la ifosfamida, y el platino (ambos fármacos lo contienen) evaluándose estos tres compuestos en orina de 24 horas en trabajadores expuestos, mediante cromatografía gaseosa cuyo límite inferior de detección es de 2,5 µg/l (para los fármacos) y voltiamperimetría (para el platino). Así mismo evaluaron inducción de micronúcleos y tasa de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en linfocitos. Detectaron en trabajadores dosis de 9µg/l, de ciclofosfamida en 2 muestras de orina y platino elevado en 1 muestra de un total de 20 trabajadores, sin que se observara la presencia de ifosfamida en ninguna ni cambios significativos en el resto de pruebas comparándose con el grupo control (49).

Dugheri y colaboradores establecieron en 2018 un protocolo de monitorización ambiental y biológica para agentes citostáticos en el florentino hospital de Careggi. Llevaron a cabo muestreos antes, durante y al finalizar los turnos de trabajo y tras la limpieza, donde se empleaban los dispositivos cerrados ChemoClave y Carefusion en CSB IIA2, midiendo hasta 20 citostáticos distintos entre ellos el metotrexato y la ciclofosfamida, empleando como marcadores el Platino (Pt), en sus formas f cis-, carbo-, and oxali en muestras ambientales y la presencia de ciclofosfamida ifosfamida Pt y la α-fluoro-β-alanina en el muestreo de orina, que se realizó así mismo a las 24 horas en 398 empleados expuestos, emplearon el análisis cuantitativo mediante espectrometría de masas y cromatografía líquida. Este grupo de

investigación reportó una disminución de la contaminación de las superficies en el periodo que llevaron a cabo el estudio (2009-2017) atribuyéndolo al entrenamiento de personal (en los campos, mantenimiento, de equipos seguridad y manejo de dispositivos y epis), el uso de sistemas cerrados sin agujas, y con una nueva técnica de limpieza de las superficies. No obstante no se detectó la presencia de los fármacos en las muestras biológicas de los trabajadores, lo que sugiere, que las técnicas analíticas no son lo suficientemente precisas según los autores (50). Más tarde entre 2021-2022 el mismo grupo evaluó la exposición en las superficies de trabajo detectando la presencia de citostáticos en un 28,8% de las muestras, por debajo del rango de 100 pg/cm², en la mayoría de los casos desde la implantación de los sistemas cerrados (45).

Estudios similares a los llevados a cabo por el grupo de Sottani, llevaron a cabo un seguimiento durante 5 años de 9 centros hospitalarios estudiaron la presencia cuantificable de ciclofosfamida, gemcitabina, 5-fluorouracilo, y compuestos de platino (Pt) en superficies y la piel de los trabajadores empleando dos tipos de toallitas para recoger las muestras pusieron de manifiesto que las muestras donde se detectaba el fármaco tendía a estar más presente en la administración del fármaco al paciente (59%) frente a la situación en farmacia (44%) en lo que se refería a la limpieza y a la inversa cuando se evaluaba la potencial exposición de la piel siendo de un 10% en las unidades y de un 24% el servicio de farmacia. Inclusive siendo el 5-fluorouracilo el menos frecuentemente encontrado pero a la vez el que en mayor concentración se hallaba, una reducción de la exposición a la ciclofosfamida por la inclusión de nuevos protocolos de manejo, evidenciándose que los positivos en los residuos citostáticos eran más altos cuando se usaba dodecilsulfato de sodio/isopropanol (80:20, v/v) que cuando se usaba hipoclorito de sodio al 5 %. Se encontró así mismo que los lugares más frecuentemente contaminados fueron el poste donde se colgaban las bolsas de infusión, las bandejas de entrega de medicamentos y los reposabrazos de las sillas de los pacientes (51)

Es también reseñable, aunque previsible, que esta exposición se ve influenciada por criterios económicos y su situación geográfica, como atestigua el equipo de Verscheure, que analizando un hospital Argelino, evaluando la contaminación de superficies y al exposición no intencionada por contacto con los citostáticos en concreto con la ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) donde todas las muestras de superficie y EPI tomadas dieron positivo en uno o más agentes, teniendo en cuenta además que el uso de dispositivos cerrados no se empleaba en su mayoría <10 ng/cm² inclusive en muestras tomadas en toallitas de la piel de los trabajadores (52).

5.2.2. Efectos biológicos ocasionados

Cabe destacar que el personal sanitario y en específico el manipulador de citostáticos, es en su mayoría enfermería y mujer este hecho hace que deba tenerse en consideración el riesgo para el embarazo. Ya desde 1990 se conoce que la exposición laboral a citostáticos en mujeres embarazadas expuestas presentan mayores tasas de abortos espontáneos (26%) frente a las que no (15%) no asociables a otros factores de riesgo como evidenciaros Stucker y colaboradores aunque no se han encontrado estudios que evalúen los efectos en el desarrollo del embarazo, cosa por otro lado evidente por la controversia ética y legal que suscitaría esta clase de investigación (53).

Otros estudios como el llevado a cabo por Zhang en enfermeras de China puso de manifiesto los efectos hematotóxicos, y la toxicidad para la reproducción de diversos agentes evidenciándose en manifestaciones clínicas que aparecían en mayor frecuencia que en su colegas no expuestas como: una mayor incidencia en las trabajadoras expuestas tales como pérdida de pelo, úlceras bucales, nefrotoxicidad, problemas hepáticos recuentos anormales de linfocitos y mayor frecuencia de abortos espontáneos (54).

Santovito y colaboradores evaluaron las mutaciones presentes en linfocitos de sangre periférica de 20 enfermeras expuestas a riesgo químico, llevando a cabo el estudio de SCE, sin encontrar diferencias significativas y sin establecerse una correlación entre la edad y años de exposición para la presencia de las aberraciones cromosómicas, no así para el daño cromosómico medido por SCE que se vio incrementado con los años de exposición y al edad de las trabajadoras expuestas (55).

Estudios más amplios ponen de manifiesto este riesgo que representan los citostáticos o atestiguan los resultados del metanálisis y revisión sistemática llevado a cabo por Villarini y colaboradores, donde la frecuencia de aparición de micronúcleos es significativamente superior en el personal laboralmente expuesto, lo que indica que el manejo de citostáticos sigue representando un riesgo químico de efecto genotóxico (56).

No obstante el número de estudios es bajo y se requieren más al respecto

Otros estudios ponen de manifiesto efectos a tener en cuenta para la salud de los trabajadores que atañen al manejo de los citostáticos. La interacción de los distintos citostáticos con los EPI no es igual compuestos químicos ya que estos interactúan de forma distinta con los materiales con los que están fabricados. Algunos como el Docetaxel, presentan mayor capacidad de penetrancia, especialmente si se presentan combinados en una mezcla de agentes farmacológicos, hecho bastante habitual que puede deteriorar más

rápidamente las propiedades barreras del EPI y afectar negativamente a la salud de los trabajadores laboralmente expuestos. (57).

5.3. Vigilancia de la Salud en el Manipulador de Citostáticos.

Como se ha expuesto el conjunto la naturaleza incierta en cuanto a la cuantificación del riesgo en la manipulación de los citostáticos, junto con la múltiple exposición a diferentes tipos de ellos inclusive en formas combinadas, hace necesaria la exquisitez en cuanto a las precauciones en su manejo. Pese a todo siempre existirá algún grado de riesgo, aunque todas las medidas de protección de la exposición como son las medidas de protección colectiva, individual etc se apliquen. No obstante la legislación ofrece la posibilidad de que esta vigilancia sea opcional, salvo en ciertos supuestos que nos llevan a plantearnos si es mandatoria o no lo es. Por ello fundamentaremos la respuesta en base a ello.

5.3.1. ¿Es obligatoria en el manipulador de citostáticos?

Tal como se dispone en el artículo 22 vigilancia de la salud de la LPRL, por parte del empresario debe garantizarse en función de los riesgos presentes en el puesto de trabajo a los trabajadores periódicamente la vigilancia de su estado de salud, que será opcional, a voluntad del trabajador, salvo que el estado de salud pueda suponer un peligro para terceros, para el propio trabajador, por imperativo legal o que la no realización de esta vigilancia de la salud, materializada como reconocimientos médicos, sea imposible de sustituir pues es la única forma de llevar a cabo la evaluación de los riesgos y condiciones de salud requieren de esta vigilancia.

En base apartado 3 del artículo 37 del Real decreto 39/1997 del reglamento de los servicios de prevención, si las disposiciones de la en su manejo por lo que la vigilancia de la salud.

- Se establece la evaluación inicial de la salud del trabajador en la incorporación al puesto o nuevas asignaciones tareas que impliquen nuevos riesgos para la salud.
- La realización de la misma tras periodos de ausencia por causas de salud, o exposiciones agudas de naturaleza accidental
- Periódicamente durante el desempeño del puesto

Así mismo el real decreto 665/1997, que establece protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, en el artículo 8 remite al mismo reglamento 39/1997, concretado que la vigilancia deberá ofrecerse en base a los siguientes supuestos

- a) Antes de que se produzca la exposición al inicial.
- b) Regularmente a intervalos que competen al criterio médico-científico. Debiendo considerar los agentes cancerígenos implicados, exposición y pruebas que permitan la identificación temprana de las alteraciones,
- c) Si se detectaron en trabajadores de la empresa de similar exposición trastornos relacionando por las exposición a los agentes cancerígenos o mutagénicos

La legislación recoge en el reglamento 39/1997 la obligación por parte de las autoridades competentes (ministeriales o autonómicas) la elaboración de protocolos específicos en materia de vigilancia para la salud. A este respecto el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) a través de su grupo de trabajo de salud laboral de la Comisión de Salud Pública ha elaborado 19 protocolos de Vigilancia sanitaria específica para trabajadores 5 de los cuales abarcan el riesgo por exposición a agentes cancerígenos que aplican a: amianto, óxido de etileno, agentes citostáticos, cloruro de vinilo monómero y dermatosis profesionales. En resumidas cuentas la vigilancia existirá (7,8,18,19):

- A la incorporación a los trabajos con citostáticos, es decir se trata de una evaluación Pre-ocupacional. De esta manera se conoce el estado inicial de salud del trabajador como los cambios en el mismo para reconocimientos posteriores.
- Tras ausencias prolongadas por cuestiones de salud, entendiéndose como tiempos superior o igual a 2 meses.
- Regularmente según protocolo sanitario específico que evalúe de forma periódica y durante la vida laboral del trabajador mientras este expuesto al riesgo.
- Si durante la evaluación de riesgo se manifiesta la exposición de 1 o varios trabajadores
- Se realizará un reconocimiento un vez finalizada la actividad laboral con la exposición al riesgo

A este respecto podemos afirmar que la vigilancia debe ser ofrecida por el empresario, pero su naturaleza obligatoria para el trabajador siempre que la evaluación de riesgos ponga de manifiesto un riesgo por exposición a agentes cancerígenos o mutágenos, lo cual como ya se ha establecido en apartados anteriores en ocasiones la medición es revestida y limitada por características técnicas. No obstante, en base a los datos recados por la literatura científica, sí que pone de manifiesto la presencia de citostáticos en ambiente laboral, si bien la concentración es muy pequeña, Por lo que es altamente recomendable mantener esta vigilancia.

5.3.2. ¿Cómo se lleva a cabo?

La evaluación de la salud que debe llevarse a cabo en el manipulador de citostáticos español, se deben recabar datos siguiendo la recomendaciones prácticas presentes en el Anexo II del Real Decreto 665/1997 se recoge en una serie de tareas articuladas en torno a la entrevista personal y encuesta, antecedentes y control biológico para detectar efectos precoces y reversibles. Así mismo se desarrollan y ensanchan en las pautas establecidas en el protocolo elaborado de vigilancia específica para agentes citostáticos de la Comisión de Salud Pública del CISNS (7,8,18,19).

La vigilancia de la salud por tanto se circunscribe en una anamnesis de salud pre-ocupacional que deberá incluir y recopilar la situación laboral-sanitaria del trabajador previa a la incorporación al puesto. Estos datos y evaluaciones se deben recabar por parte de profesionales de salud cualificados en el ámbito de la salud laboral medicina/enfermería del trabajo que pertenezcan al servicio de prevención propio o ajeno:

5.3.3. A la incorporación laboral

En la incorporación de las tareas, se recabando datos sobre el trabajador como son:

Historial laboral referido a cualquier exposición previa que tuviese empleando productos de riesgo equivalente a los citostáticos. Deberán recabarse los datos referido a las horas/semana de exposición, semanas/año de exposición que se estuvo expuesto junto con qué compuestos se emplearon, medidas de prevención aplicadas en ese periodo de forma concisa y de las tareas realizadas así como los fármacos empleados. Pueden así mismo recabarse datos referidos a los precedentes laborales como son las empresas o lugares de trabajo y que ocupación desempeñaba (7,8,18,19,44).

Historial Clínico donde se recabar el conjunto de antecedentes personales resultado de una anamnesis personal y familiar del trabajador, que incluirá cualquier patología o condición de salud física, mental, psicosocial, médica o de hábitos tóxicos que el trabajador tenga o sus ascendientes tengan. Indicando además en el caso de que la trabajadora sea mujer la posibilidad de estar embarazada (7,8,18,19,44).

Podemos incluir a este respecto:

- Tratamientos farmacológicos o radiológicos contra el cáncer.
- Pruebas diagnósticas que emplean radiaciones ionizantes
- Alergias conocidas a fármacos

- Enfermedades hematopoyéticas y patología de naturaleza congénita o adquirida del sistema inmune.
- Problemas renales, hepáticos, reproductivos o neoplasias en familiares.
- Tabaquismo, alcoholismo drogadicción.

Examen o exploración física: en él se evaluará: el estado de la piel y mucosas verificando su integridad; Estado cardiopulmonar y del sistema linfático evaluando ganglios y demás. Evaluación del sistema nervioso mediante la exploración de reflejos marcha, sensibilidad etc (7,8,18,19,44).

Control biológico, que reviste el conjunto de pruebas de laboratorio para verificar el estado funcional de los órganos susceptibles de sufrir los efectos de los citostáticos. Estas pruebas incluyen(7,8,18,19,44).

- Análisis de sangre que incluya Hemograma y bioquímica completas
- Análisis de orina completa, bioquímico y morfológico
- Espirometría, que se incluirá para los trabajadores cuando se emplean en el servicio pentamidina, ribavirina y otros fármacos citostáticos que evidencian sus efectos en la función pulmonar.

A estos efectos se persigue evaluar:

- Función hepática mediante las transaminasas, y presencia de marcadores virales de hepatitis.
- Presencia de hemopatías función de la citología, y morfología de reticulocitos
- Función renal mediante la determinación de urea y creatinina, así como de una citológica.
- Función pulmonar en términos de ventilación e intercambio gaseoso
- Presencia o ausencia de agentes citostáticos en Orina

5.3.4. Reconocimiento periódico y tras periodos de ausencia

El protocolo de CISNS establece que deberá realizarse a intervalo periódico de 3 años salvo circunstancias de exposición aguda como por ausencia prolongada. En cualquier circunstancia se repetirá el mismo esquema de indagación que la intervención inicial indagando en los mismos aspectos en las categorías anteriores de historia laboral clínica y exploración física a la que se suman en cada apartado (7,8,18,19,44).

Historia laboral se tendrá en cuenta la exposición actual del riesgo

Historia clínica se incluirán las mismas indagaciones relativas a la anamnesis previa a exposición pero se tendrá en cuenta la evaluación del conjunto de sintomatología asociada a la exposición de los carcinógenos, como puedan ser la pérdida de cabello pruritos, sabor metálico entre otros síntomas que se derivan de la exposición aguda o crónica, así como los cambios desde la última exposición los cambios a de estado a nivel reproductivo o clínico.

Examen o exploración física, se llevara a cabo las mismas indagaciones.

Se recomienda así mismo que ante la exposición aguda que se derive de un accidente laboral con exposición a citostáticos se lleven a cabo un reevaluación y control biológico para monitorizar las desviaciones de la salud en los trabajadores

5.3.5. Valoración de la Salud

Con esta recopilación de datos se emitirá un informe en términos de aptitud laboral.

Encontramos entonces 3 categorías

Apto: que será aquel trabajador que supera el examen medio y es competente en términos de salud para trabajar con citostáticos, sin contraindicación alguna para la incorporación a este puesto de trabajo (7,8,18,19,44).

Una vez calificado como apto, se debe llevar a cabo una adecuada información del riesgo que supone el trabajo con agentes citostáticos, el riesgo cancerígeno mutagénico y toxico para la reproducción que esto supone, junto con una formación adecuada y entrenamiento apropiado para el manejo seguro de citostáticos, nociones de higiene equipos de protección medidas organizativas e instalaciones etc.

No apto: aquel que presente contraindicaciones relativas a su competencia en términos de salud para el trabajo con citostáticos(7,8,18,19,44) Se incluyen en este supuesto la no aptitud permanente y temporal

El trabajador **No Apto permanente** debe presentar 1 o más de las siguientes características o situaciones de salud(7,8,18,19,44):

- Trabajadores alérgicos a los citostáticos
- Patología dermatológica importante que suponga deterioros de la integridad cutánea o de las mucosas.
- Mujeres que desean llevar a cabo sus capacidades reproductivas especialmente si existen abortos previos

- Los trabajadores expuestos que regularmente estén expuestos a citostáticos no deben estar laboralmente expuestos a radiaciones ionizantes superiores a 15 mSv/año
- Trabajadores cuya patología sanitaria les haya hecho verse sometidos a tratamientos con citostáticos o inmunosupresores o estén directamente inmunodeprimidos
- Aquellos trabajadores, según valoración médica y datos empíricos bioquímicos sugieran la existencia de daño genéticos

En este caso debe procederse a la readaptación del puesto de trabajo.

El trabajador **No apto temporal**, se constituye por aquellas mujeres en edad fértil, que están embarazadas. Mientras dura el embarazo y el periodo de lactancia no deben exponerse al trabajo con citostáticos. En este caso se debe apartar hasta que la causa que motiva la no aptitud se resuelva (7,8,18,19,44).

El embarazo cuando se produce debe notificarse inmediatamente, para evaluar la condiciones de trabajo, que dado que se desarrolla en la manipulación y exposición laboral ante agentes citostáticos, se realizara un adecuación o reasignación del puesto apartándola de esta funciones tal como se dispone en la LPRL artículo 26

Así mismo los trabajadores siempre tendrán acceso a toda la información contenida en la documentación relativa a las evaluaciones siendo informados de las causas. Y en términos generales y de forma anónima así mismo sus familiares y los representantes de los trabajadores también dispondrán de esta información. Las administraciones sanitarias recibirán el conjunto mínimo de datos que remitirán los servicios de prevención constando de (7,8,18,19,44):

- Datos generales del centro de trabajo.
- Datos sobre la exposición laboral y relación actualizada de trabajadores potencialmente expuestos.
- Datos sobre los daños derivados del trabajo.

Existe la obligación de guardar los historiales médicos de 40 años tras el fin de la exposición laboral

6. Conclusiones

1) Los agentes citostáticos suponen un riesgo químico para los trabajadores laboralmente expuestos. Sus efectos son variados y en países desarrollados, la principal preocupación son sus efectos a largo plazo en la salud de los trabajadores.

2) En tanto en cuanto no existan valores límite umbral definidos como seguros debe seguirse el criterio ALARA, tratando de que sean tan bajos como sea razonablemente posible, estableciendo las acciones que sean necesarias para reducir los niveles de exposición.

3) Las medidas de seguridad más eficaces parten de la prevención de la exposición siendo de crucial importancia el uso de las cabinas de seguridad biológica, equipos de seguridad biológica y EPIs, así como la formación continua de los profesionales que trabajan en la preparación, administración, transporte y almacenamiento de los citostáticos y o sus residuos.

4) En aras de la prevención se perseguirá la innovación técnica que aisle el proceso de preparación y administración del quimioterápico de la atmósfera externa

5) Las bajas concentraciones de los citostáticos detectadas en el muestreo ambiental y muestran biológicas atienden a la complejidad del muestreo, y a las limitaciones técnicas en su cuantificación.

6) La vigilancia para la salud es un requisito altamente recomendado para esta clase de trabajadores, que permite tanto evaluar la exposición a citostáticos como las consecuencias para la salud de estos trabajadores.

7) La vigilancia de la salud de los trabajadores incluirá el análisis de parámetros biológicos la presencia de citostáticos en sus fluidos corporales, anamnesis familiar y personal. Siendo esta además al inicio de las actividades, la incorporación al trabajo, tras ausencias prolongadas, durante su vida laboral y al finalizar la misma

8) Se requieren de más estudios exhaustivos en profundidad para conocer las consecuencias de la exposición a citostáticos en trabajadores profesionalmente expuestos a dosis subclínicas, pues la evidencia es insuficiente.

7. Bibliografía (Vancouver)

1. Molero R, Acosta M. Planificación y organización de un servicio de farmacia. Farm Hosp [Internet]. :1–26. Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap11.pdf>
2. Campos CA, Eugenio J, Rodríguez I, Garrido GR. Servicio Riojano de Salud Protocolo de manejo seguro de citostaticos [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 8]. p. 1–62. Available from: <https://elenfermerodelpendiente.files.wordpress.com/2017/01/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>
3. Martínez Penella M. Procedimiento de elaboración de medicamentos citostáticos. Hospital General Universitario Santa Lucía. 2011.
4. García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 31];10(49):3251. Available from: [/pmc/articles/PMC7144102/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010/10/49/3251/)
5. Felipe L, Parra C. Prevención de riesgos biológicos en el uso de técnicas en anestesiología y su percepción por los facultativos especializados [Internet]. UMH; 2019 [cited 2023 Mar 31]. Available from: http://dspace.umh.es/bitstream/11000/5592/1/CANAVAL_PARRA%2C_LUIS_FELIPE_TFM.pdf
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH. Recomendaciones Sistemas cerrados para el manejo de los medicamentos y productos peligrosos. 2017;1–15. Available from: https://www.sefh.es/sefhpdfs/SistemasCerrados_2017_Rcn.pdf
7. González-Haba Peña E. Evaluación y selección de sistemas cerrados en la elaboración y administración de fármacos peligrosos. Análisis de la seguridad e impacto medioambiental y económico en un servicio de farmacia hospitalaria [Internet]. UCM; 2018 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49950/1/T40570.pdf>
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comisión de salud Pública Consejo interterritorial del sistema Nacional de Salud. Protocolos de vigilancia sanitaria

específica. Agentes Citostáticos. Madrid; 2003. p. 1–94.

9. Lampurlanés XS, Braojos LR. NTP 465: Sustancias carcinogénicas: criterios para su clasificación [Internet]. 1997 [cited 2023 Apr 11]. Available from:

https://www.insst.es/documents/94886/326853/ntp_465.pdf/8c861504-4ac7-45eb-b94f-060012f30a81?version=2.1&t=1676626904094

10. Guardino X. Normativa legal en la manipulación de agentes citostáticos de agentes citostáticos. [cited 2023 Apr 8]; Available from:

https://www.sefh.es/55congresoInfo/documentos/7_21_1530_guardino.pdf

11. Exposición a agentes citostáticos en preparación de fármacos. BASEQUIM [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.insst.es/stp/basequim/015-preparacion-de-farmacos-antineoplasticos-en-los-servicios-de-farmacia-hospitalaria-exposicion-a-agentes-citostaticos-2014>

12. Instituto Nacional de Seguridad E Higiene en el Trabajo. Evaluación de Riesgos Laborales [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 11]. p. 4–10. Available from: https://www.insst.es/documents/94886/96076/Evaluacion_riesgos.pdf/1371c8cb-7321-48c0-880b-611f6f380c1d

13. Exposición a agentes citostáticos en preparación de fármacos. BASEQUIM [Internet]. [cited 2023 Apr 2]. Available from: <https://www.insst.es/stp/basequim/015-preparacion-de-farmacos-antineoplasticos-en-los-servicios-de-farmacia-hospitalaria-exposicion-a-agentes-citostaticos-2014>

14. Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostaticos [Internet]. Pfizer. instituto oncológico de San Sebastian. p. 1–106. Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>

15. BENEDÍ J, GÓMEZ DEL RÍO MÁ. Fármacos antineoplásicos (I). Farm Prof [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2023 Apr 8];20(2):60–5. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacos-antineoplasticos-i-13084621>

16. Pałaszewska-Tkacz A, Czerczak S, Konieczko K, Kupczewska-Dobecka M. Cytostatics as hazardous chemicals in healthcare workers' environment. Int J Occup Med Environ Health [Internet]. 2019 [cited 2023 May 11];32(2):141–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896680/>

17. Procedimientos Operativos de prevención de Riesgos laborales del Area de salud de Burgos. Vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a agentes. Vigilancia de la Salud de los trabajadores expuestos a Citostaticos [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 8]. p. 1–12. Available from:

https://www.saludcastillayleon.es/ProfesionalesHSR/es/informacion-trabajadores/prevencion-riesgos-laborales/documentacion-prl-hospital-santos-reyes/procedimientos-plan-prevencion.ficheros/1840433-P0-PRL-08-EAR-Ed-01_Vigilancia-salud-agentes-citostaticos_H

18. Dolores M, Gómez S, Ardanuy TP. NTP 959, La vigilancia de la salud en la normativa de prevención de riesgos laborales. 2012. p. 1–13.

19. Ministerio de Sanidad C y bienestar S. Guía Básica y general de orientación para la vigilancia de la salud y para al prevencion de los riesgos laborales [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 31]. p. 1–131. Available from:

<https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiavigisalud.pdf>

20. Ministerio de Sanidad - Ciudadanos - Salud ambiental y laboral - Salud laboral - Vigilancia de la salud de los trabajadores [Internet]. [cited 2023 Mar 31]. Available from:

<https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/saludLaboral/vigiTrabajadores/home.htm>

21. Ministerio de Sanidad servicios sociales e igualdad. Guía de Bioseguridad para los profesionales sanitarios [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 31]. Available from:

<https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/guiabioseg1.pdf>

22. AEMPS. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario [Internet]. 2009. p. 1–23. Available from:

https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/14_anexo-1.pdf

23. Grupo europeo de ingeniería agroalimentaria y ambiental. Clasificación de las salas blancas. [cited 2023 Apr 9]; Available from: www.gei-2a.com

24. Hernandez A, Mendaza PL. NTP 233: Cabinas de seguridad biológica Cabines de Sécurité Biologique Biological Safety Cabinets Redactores [Internet]. 1989 [cited 2023 Apr 9]. p. 1–9. Available from:

https://www.insst.es/documents/94886/327166/ntp_233.pdf/75da9925-4f91-4bf3-877f-

e2c9c39ecbd1

25. Solá XG, Farrás MGR, Manzanares MG. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario [Internet]. 2006 [cited 2023 Apr 9]. p. 1–13. Available from: https://www.insst.es/documents/94886/327446/ntp_740.pdf/74958b24-1471-4b6c-b8c0-13f34c831a18

26. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Normas técnicas Ropa y Guantes de protección [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 10]. p. 1–8. Available from: <https://www.insst.es/documents/94886/502617/Normas+tecnicas+ropa+y+guantes+de+protección+%28noviembre+2021%29.pdf/7ece6a49-9492-47fe-a7c7-e62d4491444d>

27. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Guantes de protección química [Internet]. 2022. p. 1–3. Available from: [https://www.insst.es/documents/94886/487826/Guante+de+protección+-+Protección+química+\(rev.5\)](https://www.insst.es/documents/94886/487826/Guante+de+protección+-+Protección+química+(rev.5))

28. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Normas técnicas Protección Respiratoria [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.insst.es/materias/equipos/epi/proteccion-respiratoria>

29. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Medias máscaras filtrantes (mascarillas autofiltrantes) [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 10]. p. 1–2. Available from: <https://www.insst.es/documents/94886/487826/Medias+máscaras+filtrantes+%28mascarillas+autofiltrantes%29.pdf>

30. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Filtros [Internet]. 2020. p. 2. Available from: <https://www.insst.es/documents/94886/487826/Filtros>

31. INSST. Piezas faciales: máscaras completas, medias máscaras (mascarillas), boquillas [Internet]. 2020. p. 1–2. Available from: <https://www.insst.es/documents/94886/487826/Piezas+faciales>

32. Instituto Nacional de Seguridad E Higiene en el Trabajo. Gafas de protección de montura integral [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 10]. p. 1–3. Available from: <https://www.insst.es/documents/94886/487826/Gafas+de+protección+de+montura+integral>

33. Instituto Nacional de Seguridad E Higiene en el Trabajo. Pantallas faciales 2

de 3 [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 10]. p. 1–4. Available from:

<https://www.insst.es/documents/94886/487826/Pantallas+faciales>

34. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Ropa de protección química 2 de 2 [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 10]. p. 1–2. Available from:

[https://www.insst.es/documents/94886/487826/Ropa+de+protección+química+\(rev.3\)](https://www.insst.es/documents/94886/487826/Ropa+de+protección+química+(rev.3))

35. Darwish HS, Habash YH, Habash MY. Ectopic pregnancies in caesarean section scars: 5 years experience. Vol. 66, *Clinical Imaging*. Elsevier Inc.; 2020. p. 26–34.

36. Solá XG. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación Occupational exposure to cytostatic compounds: safe systems for its preparation Exposition professionnelle a cytostatiques: systèmes d'assurance pour sa préparation Elaborado por. [cited 2023 Apr 10]; Available from: [www.equashield](http://www.equashield.com).

37. Hernandez Martínez-Esparza E, Barquín Arribas MJ, Mundet Riera I, Royano Reigadas L, García Calderón MI. The need of a nursing report at discharge or transfer to a geriatric residence. *Gerokomos*. 2006;17(3):132–9.

38. Latorre D, Arregui L, Payero A. Sistemas cerrados de transferencia de fármacos. *Sanit Panor Actual del Medicam* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 10];38(378):1020–4. Available from:

https://gruposedetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/PAM_2014_-_378.pdf

39. Pérez-Minayo MF, Bazán EC, Segurado MH, Moya MÁA, Torres PP, Martínez FJB. Use of closed systems in the Hospital Pharmacy. *Farm Hosp* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 May 11];40(2):102–17. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980168/>

40. Calzado-Gómez G, Julia Nazco-Casariiego G, Viña-Romero MM, Gutiérrez-Nicolás F. Cost-effectiveness study of closed system transfer devices for the preparation of antineoplastic agents. *Farm Hosp* [Internet]. 2017;41(5):575–82.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847246/>

41. Jimenes I., A. B, D. C, P. C, Ma C, M MMM, et al. Actuacion ante derrames de agentes citotóxicos y exposiciones agudas. 2009. p. i.

42. Instituto Nacional de Seguridad E Higiene en el Trabajo. NTP 372:

Tratamiento de residuos sanitarios [Internet]. 1995. p. 1–7. Available from: https://www.insst.es/documents/94886/326827/ntp_372.pdf/e756793c-413f-450a-88a8-24c9d3cae076

43. Pérez PC, Carrera EG, Fabrega MS. NTP 838: Gestión de Residuos Sanitarios [Internet]. Available from: <https://www.insst.es/documents/94886/328096/838+web.pdf/66e04a8f-f3d5-485d-8a4c-1062e51d971f>

44. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Trabajadores Expuestos a Citostáticos [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 11]. p. 1–79. Available from: <https://www.serviciodesaludaconcagua.cl/files/prevencion-de-riesgos-y-salud-ocupacional/Protocolo-de-Vigilancia-a-Citostaticos.pdf>

45. Dugheri S, Mucci N, Bucaletti E, Squillaci D, Cappelli G, Trevisani L, et al. Monitoring surface contamination for thirty antineoplastic drugs: a new proposal for surface exposure levels (SELs). *Med Pr* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 8];73(5):383–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36374172/>

46. Vijay Kumar J, Saraswathi TR, Ranganathan K, Umadevi KM, Joshua E, Rooban T. Sister chromatid exchanges in smokers and smokers with alcohol habit. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Apr 22];16(3):338. Available from: </pmc/articles/PMC3519204/>

47. Luzhna L, Kathiria P, Kovalchuk O. Micronuclei in genotoxicity assessment: from genetics to epigenetics and beyond. *Front Genet* [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 22];4(JUL). Available from: </pmc/articles/PMC3708156/>

48. Rodríguez-Rey A, Noris-García E, Torres MTF. Principles and relevance of the comet assay. *Rev Cuba Investig Biomédicas* [Internet]. 2016;35(2). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002016000200007#:~:text=El bioensayo cometa%2C también conocido,diferentes agentes químicos y físicos.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002016000200007#:~:text=El%20bioensayo%20cometa%2C%20tambi%C3%A9n%20conocido,diferentes%20agentes%20qu%C3%ADMICOS%20Y%20F%C3%ADSICOS.)

49. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 1997 Sep [cited 2023 Apr 22];70(3):205–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9298404/>

50. Dugheri S, Bonari A, Pompilio I, Boccalon P, Tognoni D, Cecchi M, et al. Analytical strategies for assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare workplaces. *Med Pr* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 8];69(6):589–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30489549/>
51. Sottani C, Grignani E, Cornacchia M, Negri S, Cuna FSR della, Cottica D, et al. Occupational Exposure Assessment to Antineoplastic Drugs in Nine Italian Hospital Centers over a 5-Year Survey Program. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 May 11];19(14):8601. Available from: [/pmc/articles/PMC9321125/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3611125/)
52. Verscheure E, Creta M, Vanoirbeek J, Zakia M, Abdesselam T, Lebegge R, et al. Environmental Contamination and Occupational Exposure of Algerian Hospital Workers. *Front Public Heal* [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2023 May 11];8:374. Available from: [/pmc/articles/PMC7419462/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3419462/)
53. Stucker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* [Internet]. 1990 [cited 2023 May 11];16(2):102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2353192/>
54. Zhang X, Zheng Q, Lv Y, An M, Zhang Y, Wei Y, et al. Evaluation of adverse health risks associated with antineoplastic drug exposure in nurses at two Chinese hospitals: The effects of implementing a pharmacy intravenous admixture service. *Am J Ind Med* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 May 11];59(4):264–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898889/>
55. Santovito A, Cervella P, Delpero M. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes from nurses occupationally exposed to chemicals. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 11];33(9):897–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275642/>
56. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 May 11];770(Pt A):35–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894689/>

57. Krzeminska S, Posniak M, Szewczynska M. Resistance of gloves and protective clothing materials to permeation of cytostatic solutions. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 11];31(3):341–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171843/>



Marco regulatorio Español relativo a seguridad de la exposición a citostáticos.

Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales.

Real Decreto 486/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo.

Real Decreto 773/1997, 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual

Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas.

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.

Real Decreto 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.

Ley de Hospitales de 21 de Julio de 1962, Orden de 1 de Febrero de 1977, a la Ley del Medicamento 25/1990, de 20 de diciembre (B.O.E. número 306, 22 de diciembre de 1990) derogada por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y posteriormente también la Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo

El Reglamento (CE) nº 1907/2006 (REACH), acrónimo de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas químicas)

El Reglamento (CE) nº 1272/2008 (CLP), acrónimo de clasificación, etiquetado y envasado de sus siglas en inglés

8. Anexos

8.1 Relación de frases H Y P

Indicaciones de peligro (Frases H)	
H200	Explosivo inestable.
H201	Explosivo; peligro de explosión en masa.
H202	Explosivo; grave peligro de proyección.
H203	Explosivo; peligro de incendio, de onda expansiva o de proyección.
H204	Peligro de incendio o de proyección.
H205	Peligro de explosión en masa en caso de incendio.
H220	Gas extremadamente inflamable.
H221	Gas inflamable.
H222	Aerosol extremadamente inflamable.
H223	Aerosol inflamable.
H224	Líquido y vapores extremadamente inflamables.
H225	Líquido y vapores muy inflamables.
H226	Líquidos y vapores inflamables.
H228	Sólido inflamable.
H240	Peligro de explosión en caso de calentamiento.
H241	Peligro de incendio o explosión en caso de calentamiento.
H242	Peligro de incendio en caso de calentamiento.
H250	Se inflama espontáneamente en contacto con el aire.

H251	Se calienta espontáneamente; puede inflamarse.
H252	Se calienta espontáneamente en grandes cantidades; puede inflamarse.
H260	En contacto con el agua desprende gases inflamables que pueden inflamarse espontáneamente.
H261	En contacto con el agua desprende gases inflamables.
H270	Puede provocar o agravar un incendio; comburente.
H271	Puede provocar un incendio o una explosión; muy comburente.
H272	Puede agravar un incendio; comburente.
H280	Contiene gas a presión; peligro de explosión en caso de calentamiento.
H281	Contiene gas refrigerado; puede provocar quemaduras o lesiones criogénicas.
H290	Puede ser corrosivo para los metales.
H300	Mortal en caso de ingestión.
H301	Tóxico en caso de ingestión.
H302	Nocivo en caso de ingestión.
H304	Puede ser mortal en caso de ingestión y de penetración en las vías respiratorias.
H310	Mortal en contacto con la piel.
H311	Tóxico en contacto con la piel.
H312	Nocivo en contacto con la piel.
H314	Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
H315	Provoca irritación cutánea.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H318	Provoca lesiones oculares graves.
H319	Provoca irritación ocular grave.

H330	Mortal en caso de inhalación.
H331	Tóxico en caso de inhalación.
H332	Nocivo en caso de inhalación.
H334	Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.
H335	Puede irritar las vías respiratorias.
H336	Puede provocar somnolencia o vértigo.
H340	Puede provocar defectos genéticos <i><Indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía></i> .
H341	Se sospecha que provoca defectos genéticos <i><Indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía></i> .
H350	Puede provocar cáncer <i><indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía></i> .
H351	Se sospecha que provoca cáncer <i><indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía></i> .
H360	Puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto <i><indíquese el efecto específico si se conoce> <indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía></i> .
H361	Se sospecha que puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto <i><indíquese el efecto específico si se conoce> <indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía></i> .
H362	Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna.

H370	Provoca daños en los órganos <o indíquense todos los órganos afectados, si se conocen> <indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía>.
H371	Puede provocar daños en los órganos <o indíquense todos los órganos afectados, si se conocen> <indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía>.
H372	Provoca daños en los órganos <indíquense todos los órganos afectados, si se conocen> tras exposiciones prolongadas o repetidas <indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía>.
H373	Puede provocar daños en los órganos <indíquense todos los órganos afectados, si se conocen> tras exposiciones prolongadas o repetidas <indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía>.
H400	Muy tóxico para los organismos acuáticos.
H410	Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
H411	Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
H412	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
H413	Puede ser nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
	Propiedades físicas
EUH 001	Explosivo en estado seco.
EUH 014	Reacciona violentamente con el agua.

EUH 018	Al usarlo, pueden formarse mezclas aire-vapor explosivas o inflamables.
EUH 019	Puede formar peróxidos explosivos.
EUH 044	Riesgo de explosión al calentarlo en ambiente confinado.
	Propiedades relacionadas con efectos sobre la salud
EUH 029	En contacto con agua libera gases tóxicos.
EUH 031	En contacto con ácidos libera gases tóxicos.
EUH 032	En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
EUH 066	La exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel.
EUH 070	Tóxico en contacto con los ojos.
EUH 071	Corrosivo para las vías respiratorias.
	Propiedades relacionadas con efectos sobre el medio ambiente
	Elementos suplementarios o información que deben figurar en las etiquetas de determinadas sustancias y mezclas
EUH 201 EUH 201A	Contiene plomo. No utilizar en objetos que los niños puedan masticar o chupar. ¡Atención! Contiene plomo.
EUH 202	Cianoacrilato. Peligro. Se adhiere a la piel y a los ojos en pocos segundos. Mantener fuera del alcance de los niños.

EUH 203	Contiene cromo (VI). Puede provocar una reacción alérgica.
EUH 204	Contiene isocianatos. Puede provocar una reacción alérgica.
EUH 205	Contiene componentes epoxídicos. Puede provocar una reacción alérgica.
EUH 206	¡Atención! No utilizar junto con otros productos. Puede desprender gases peligrosos (cloro).
EUH 207	¡Atención! Contiene cadmio. Durante su utilización se desprenden vapores peligrosos. Ver la información facilitada por el fabricante. Seguir las instrucciones de seguridad.
EUH 208	Contiene . Puede provocar una reacción alérgica.
EUH 209 EUH 209A	Puede inflamarse fácilmente al usarlo. Puede inflamarse al usarlo.
EUH 210	Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad.
EUH 401	A fin de evitar riesgos para las personas y el medio ambiente, siga las instrucciones de uso.

Consejos de prudencia (Frases P)	
P101	Si se necesita consejo médico, tener a mano el envase o la etiqueta.
P102	Mantener fuera del alcance de los niños.
P103	Leer la etiqueta antes del uso.
P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.

P202	No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
P210	Mantener alejado del calor, de superficies calientes, de chispas, de llamas abiertas y de cualquier otra fuente de ignición. No fumar.
P211	No pulverizar sobre una llama abierta u otra fuente de ignición.
P220	Mantener alejado de la ropa y otros materiales combustibles.
P222	No dejar que entre en contacto con el aire.
P223	Evitar el contacto con el agua.
P230	Mantener humedecido con...
P231	Manipular y almacenar el contenido en un medio de gas inerte / ...
P232	Proteger de la humedad.
P233	Mantener el recipiente herméticamente cerrado.
P234	Conservar únicamente en el embalaje original.
P235	Mantener en lugar fresco.
P240	Toma de tierra y enlace equipotencial del recipiente y del equipo receptor.
P241	Utilizar material [eléctrico / de ventilación/iluminación / ...] antideflagrante.
P242	No utilizar herramientas que produzcan chispas.
P243	Tomar medidas de precaución contra las descargas electrostáticas.
P244	Mantener las valvulas y los racores libres de aceite y grasa.
P250	Evitar abrasiones/choques/fricciones/... .
P251	No perforar ni quemar, incluso después de su uso.
P260	No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
P261	Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P262	Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa.
P263	Evitar todo contacto con la sustancia durante el embarazo y la lactancia.
P264	Lavarse ... concienzudamente tras la manipulación.
P270	No comer, beber ni fumar durante su utilización.
P271	Utilizar únicamente en exteriores o en un lugar bien ventilado.
P272	Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P273	Evitar su liberación al medio ambiente.
P280	Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
P282	Usar guantes aislantes contra el frío y equipo de protección para la cara o los ojos.
P283	Llevar ropa resistente al fuego o retardante de las llamas.
P284	[En caso de ventilación insuficiente,] llevar equipo de protección respiratoria.
P231 + P232	Manipular y almacenar el contenido en un medio de gas inerte/.... Proteger de la humedad.
P301	EN CASO DE INGESTIÓN:
P302	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL:
P303	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo):
P304	EN CASO DE INHALACIÓN:
P305	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS:
P306	EN CASO DE CONTACTO CON LA ROPA:
P308	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta:
P310	Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico/....
P311	Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico/....

P312	Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA / médico/... si la persona se encuentra mal.
P313	Consultar a un médico.
P314	Consultar a un médico en caso de malestar.
P315	Consultar a un médico inmediatamente.
P320	Se necesita urgentemente un tratamiento específico (ver ... en esta etiqueta).
P321	Se necesita un tratamiento específico (ver ... en esta etiqueta).
P330	Enjuagarse la boca.
P331	NO provocar el vómito.
P332	En caso de irritación cutánea:
P333	En caso de irritación o erupción cutánea:
P334	Sumergir en agua fría [o envolver en vendas húmedas].
P335	Sacudir las partículas que se hayan depositado en la piel.
P336	Descongelar las partes heladas con agua tibia. No frotar la zona afectada.
P337	Si persiste la irritación ocular:
P338	Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
P340	Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.
P342	En caso de síntomas respiratorios:
P351	Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos.
P352	Lavar con abundante agua/...
P353	Enjuagar la piel con agua [o ducharse].
P360	Aclarar inmediatamente con agua abundante las prendas y la piel contaminadas antes de quitarse la ropa.

P361	Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas.
P362	Quitar las prendas contaminadas.
P363	Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
P370	En caso de incendio:
P371	En caso de incendio importante y de grandes cantidades:
P372	Riesgo de explosión.
P373	NO luchar contra el incendio cuando el fuego llega a los explosivos.
P375	Luchar contra el incendio a distancia, dado el riesgo de explosión.
P376	Detener la fuga, si no hay peligro en hacerlo.
P377	Fuga de gas en llamas: No apagar, salvo si la fuga puede detenerse sin peligro.
P378	Utilizar... para la extinción.
P380	Evacuar la zona.
P381	En caso de fuga, eliminar todas las fuentes de ignición.
P390	Absorber el vertido para que no dañe otros materiales.
P391	Recoger el vertido.
P301 + P310	EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico/....
P301 + P312	EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA / médico /... si la persona se encuentra mal.
P301 + P330 + P331	EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagar la boca. NO provocar el vómito.
P302 + P334	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Sumergir en agua fría o envolver en vendas húmedas.
P302 + P352	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con abundante agua/....

P303 + P361 + P353	EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente toda la ropa contaminada. Enjuagar la piel con agua [o ducharse].
P304 + P340	EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.
P305 + P351 + P338	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado.
P306 + P360	EN CASO DE CONTACTO CON LA ROPA: Aclare inmediatamente con agua abundante las prendas y la piel contaminadas antes de quitarse la ropa.
P308 + P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consulte a un médico.
P332 + P313	En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
P333 + P313	En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
P337 + P313	Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
P342 + P311	En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico/...
P370 + P376	En caso de incendio: Detener la fuga, si no hay peligro en hacerlo.
P370 + P378	En caso de incendio: Utilizar... para la extinción.
P370 + P380 + P375	En caso de incendio: Evacuar la zona. Luchar contra el incendio a distancia, dado el riesgo de explosión.

P371 + P380 + P375	En caso de incendio importante y de grandes cantidades: Evacuar la zona. Luchar contra el incendio a distancia, dado el riesgo de explosión.
P401	Almacenar conforme a
P402	Almacenar en un lugar seco.
P403	Almacenar en un lugar bien ventilado.
P404	Almacenar en un recipiente cerrado.
P405	Guardar bajo llave.
P406	Almacenar en un recipiente resistente a la corrosión / en un recipiente ... con revestimiento interior resistente.
P407	Dejar un espacio de aire entre las pilas o bandejas.
P410	Proteger de la luz del sol.
P411	Almacenar a temperaturas no superiores a ... °C/...°F.
P412	No exponer a temperaturas superiores a 50 °C/122°F.
P413	Almacenar las cantidades a granel superiores a ... kg/... lbs a temperaturas no superiores a ... °C/...°F.
P420	Almacenar separadamente.
P402 + P404	Almacenar en un lugar seco. Almacenar en un recipiente cerrado.
P403 + P233	Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener el envase cerrado herméticamente.
P403 + P235	Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener en lugar fresco.
P410 + P403	Proteger de la luz del sol. Almacenar en un lugar bien ventilado.
P410 + P412	Proteger de la luz del sol. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C/122°F.
P501	Eliminar el contenido/el recipiente en ...

8.2 Citostáticos mas usuales.

Agente químico	Nº CAS	Modo de acción	Clasificación IARC ⁽¹⁾	Valor Límite	Análisis Preclínico sobre seguridad
ACTINOMICINA	50-76-0	ANTIBIÓTICO	3		Altamente tóxico
ADRIAMICINA	25316-40-9	ANTIBIÓTICO	2A		
ALDESLEUKINA	110942-02-4	INMUNOSUPRESOR			
ALEMTUZUMAB	216503-57-0	ANTICUERPO MONOCLONAL			
ALTRETAMINA	645-05-6	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
AMINOGLUTETIMIDA	125-84-8	INHIBIDOR DE AROMATASA			
AMSACRINA	51264-14-3	INHIBIDOR DE LA TOPOSIOMERASA	2B		
ANASTROZOL	120511-73-1	INHIBIDOR DE AROMATASA			

ASPARAGINASA	901 5-68-3	INHIBIDOR DE ASPARAGINASA			
AZACITIDINA	320- 67-2	ANTIMETABOL ITO	2A		Citotóxico
AZASERINA	115- 02-6	ANTIMETABOL ITO	2B		
AZATIOPRINA	446- 86-6	INMUNOSUPR ESOR	1	0,05 mg/m ³ (Países Bajos)	Teratogeni cidad en animales
BEVACIZUMAB	216 974-75- 3	ANTICUERPO MONOCLONAL			
BEXAROTENO	153 559-49- 0	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
BICALUTAMIDA	903 57-06-5	ANTIANDRÓG ENO			
BLEOMICINA	110 56-06-7	ANTIBIÓTICO	2B		
BLEOMICINA HCl	611 63-87-5	ANTIBIÓTICO	2B		
BLEOMICINA SULFATO	904 1-93-4	ANTIBIÓTICO	2B		
BORTEZOMIB	179 324-69- 7	INHIBIDOR DEL PROTEASOMA			Posible efecto potencial en fertilidad

					masculina o femenina
BUSERELINA	579 82-77-1	INHIBIDOR DE GONADOTROPINA			
BUSULFÁN	55- 98-1	AGENTE ALQUILANTE	1		Mutagénico en varios sistemas experimentales
CAPECITABINA	154 361-50-9	ANTIMETABOLITO			
CARBOPLATINO	415 75-94-4	AGENTE ALQUILANTE			En animales mutagénico y teratogénico. Compuestos con mecanismo similar a los carcinógenos
CARMUSTINA	154- 93-8	AGENTE ALQUILANTE	2A		
CETUXIMAB	205 923-56-4	ANTICUERPO MONOCLONAL			
CICLOFOSFAMIDA	50- 18-0	AGENTE ALQUILANTE	1		Citotóxico, Citostático

A CICLOFOSFAMID MONOHIDRATO	605 5-19-2	AGENTE ALQUILANTE	1		Citotóxico, Citostático
CICLOSPORINA	598 65-13-3	INMUNOSUPR ESOR			
CISPLATINO	156 63-27-1	AGENTE ALQUILANTE	2A	0,00 005 mg/m ³ (Países Bajos)	Efectos carcinogénicos y mutagénicos en animales de laboratorio. Aberraciones cromosómicas en cultivos de células animales
CITARABINA	147- 94-4	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
CLADRIBINA	429 1-63-8	INMUNOSUPR ESOR ⁽²⁾			Potencial mutagénico. Teratógeno en ratones y conejos
CLORAMBUCILO	305- 03-3	AGENTE ALQUILANTE	1		
CLORANFENICOL	56- 75-7	ANTIBIÓTICO			
CLORNAFACINA	494- 03-1	AGENTE ALQUILANTE	1		

CLOROMETINA-N-ÓXIDO	126-85-2	AGENTE ALQUILANTE	2B		
CLOROZOTOCIN A	54749-90-5	AGENTE ALQUILANTE	2A		
DACARBACINA	04342-03-04	AGENTE ALQUILANTE	2B	0,0009 mg/m ³ (Países Bajos)	Citotóxico. Efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos en sistemas de pruebas experimentales
DAUNOMICINA	20830-81-3	AGENTE ALQUILANTE	2B		
DAUNORUBICINA HCl	23541-50-6	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			Carcinogénica en experimentos in vivo. Mutagénica in vivo e in vitro
DENILEUKINA	173146-27-5	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
DIETILESTILBESTROL	56-53-1	HORMONAL	1		
DOCETAXEL	114977-28-5	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			Puede dañar la fertilidad masculina

DOXORUBICINA	232 14-92-8	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			Naturaleza citotóxica. Genotóxico en animales
EPIRUBICINA	564 20-45-2	ANTIBIÓTICO			Mutagénic o, embriotóxico, genotóxico y carcinogénico en animales
EPIRUBICINA HCl	563 90-09-1	ANTIBIÓTICO			
ERLONTINIB	183 321-74- 6	INHIBIDOR DE LA TIROSINA QUINASA			
ESTRAMUSTINA	299 8-57-4	AGENTE ALQUILANTE			Potencialm ente carcinogénico, mutagénico y tóxico para la reproducción
ESTREPTOZOTO CINA	188 83-66-4	ANTIMETABOL ITO	2B		
ETOGLUCIDO	195 4-28-5	AGENTE ALQUILANTE	3		
ETOPÓSIDO	334 19-42-0	INHIBIDOR DE LA TOPOSIOMERAS A	2A		Mutagénic o, genotóxico, teratógeno y

					embriotóxico en animales
ETOPÓSIDO	117 091-64- 2	INHIBIDOR DE LA TOPOSIOMERAS A	2A		
FOSFATO					
ETOPOSIDO +					
CIS-PLATINO +			1		
BLEOMICINA					
EXEMESTANO	107 868-30- 4	HORMONAL			
FLOXURIDINA	50- 91-9	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
FLUDARABINA	756 07-67-9	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			Potencialm ente carcinógeno. Efectos teratogénicos en humanos
5- FLUOROURACILO	51- 21-8	ANTIMETABOL ITO	3		Mujeres embaradas NO manipular. Efectos carcinogénicos y teratógenos en animales

FLUTAMIDA	133 11-84-7	HORMONAL			
FULVESTRANT	50- 28-2	HORMONAL			
GANCICLOVIR	824 10-32-0	ANTIVIRAL			
GEFITINIB	184 475-35- 2	INHIBIDOR DE LA TIROSINA QUINASA			Potencialm ente fototóxico
GEMCITABINA	122 111-03- 9	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			Toxicidad reproductiva en animales. Mutagénico en estudio de mutaciones in vitro
GEMTUZUMAB	220 578-59- 6	ANTICUERPO MONOCLONAL			
GOSERELINA	702 80-59-0	R. AGONISTA			
HIDROXIUREA	127- 07-1	ANTIMETABOL ITO	3		Riesgo carcinogenicid ad en humanos. Potencialment e mutagénica

IBRITUMOMAB TIUXETAN	206 181-63- 7	ANTICUERPO MONOCLONAL			
IDARUBICINA	589 57-92-9	ANTIBIÓTICO			
IFOSFAMIDA	377 8-73-2	AGENTE ALQUILANTE	3		
IMATINIB	152 459-95- 5	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
IMATINIB MESILATO	220 127-57- 1	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
INTERFERON ALFA-2a	765 43-88-9	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
INTERFERON ALFA-2b	992 10-65-8	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
INTERFERON ALFA-n1	748 99-72-2	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
INTERFERON ALFA-n3	900 8-11-1 ⁽³⁾	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
IRINOTECAN	976 82-44-5	INHIBIDOR DE LA			

		TOPOISOMERAS A I			
LEFLUNOMIDA	757 06-12-6	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
LETROZOL	112 809-51- 5	INHIBIDOR DE LA AROMATASA			
LEUPRORELINA ACETATO (LEUPROLIDA)	743 81-53	HORMONAL			
LOMUSTINA	130 10-47-4	AGENTE ALQUILANTE	2A		
LONIDAMIDA	502 64-69-2	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
MANOMUSTINA	576 -68-1	AGENTE ALQUILANTE	3		
MANOMUSTINA HCl	551- 74-6	AGENTE ALQUILANTE	3		
MECLORETAMIN A	51- 75-2	AGENTE ALQUILANTE	2A		
MECLORETAMIN A HCl	55- 86-7	AGENTE ALQUILANTE	2A		Altamente tóxico
MEDFALAN	130 45-94-8	AGENTE ALQUILANTE	3		

MEDROXIPROGESTERONA	520-85-4	HORMONAL			
MEGESTROL ACETATO	595-33-5	HORMONAL			
MELFALÁN	148-82-3	AGENTE ALQUILANTE	1		Citotóxico. Mutagénico en animales. Se han observado aberraciones cromosómicas en el hombre
MERCAPTOPYRINA ANHIDRA	50-44-2	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR	3		
MERCAPTOPYRINA MONOHIDRATO	611-2-76-1	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
METOTREXATO	59-05-2	ANTIMETABOLITO	3		Citotóxico. No clasificable en carcinogenicidad para humanos. Daño cromosómico en células somáticas animales, células de la

					médula ósea humanas. En animales: embriotóxico, fetotóxico y teratogénico
MERFALAN	531-76-0	AGENTE ALQUILANTE	2B		
MICOFENOLATO	24280-93-1	INMUNOSUPRESOR			
C MITOMICINA	50-07-7	AGENTE ALQUILANTE	2B		Evitar contacto piel y ojos. Agente mutágeno y clastogénico. Posible carcinógeno en humanos. Riesgo potencial de toxicidad para la reproducción en humanos
MITOTANO	53-19-0	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
MITOXANTRON	65271-80-9	INHIBIDOR DE LA TOPOISOMERASA	2B		Citotóxico. Agente potencialmente teratogénico

					por su mecanismo de acción. Actividad mutagénica
MITOXANTRON Di HCl	704 76-82-3	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR	2B		
OXIDO DE MECLORETAMINA HCl	302- 70-5	AGENTE ALQUILANTE	2B		
MOSTAZA URACILO	66- 75-1	AGENTE ALQUILANTE	2B		
NILUTAMIDA	636 12-50-0	HORMONAL			
OXALIPLATINO	618 25-94-3	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			Probablem ente carcinógeno. Mutagénico y clastógeno en células de mamíferos. Produce toxicidad embriofetal en ratas
PACLITAXEL	330 69-62-4	INHIBIDOR DE MICROTÚBULOS			Agente potencialment e carcinógeno y genotóxico. Se

					ha demostrado ser mutagénico in vivo e in vitro
PEGASPARGASA	130 167-69-0	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
PEMETREXED	150 399-23-8	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
PENTAMIDINA	140- 64-7	ANTIBIÓTICO			
PENTOSTATIN	539 10-25-1	ANTIMETABOL ITO			
PIOBROMAN	54- 91-1	AGENTE ALQUILANTE			
PICAMICINA	183 78-89-7	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
PREDNIMUSTINA	290 69-24-7	AGENTE ALQUILANTE	3		
PROCARBACINA HCl	366- 70-1	AGENTE ALQUILANTE	2A	0,00 2 mg/m ³ (Países Bajos)	Carcinogen icidad en animales. Poder mutagénico en animales

RALTITREXED	112 887-68- 0	INHIBIDOR DE TIMIDILATO SINTASA			Citotóxico
RIBAVIRINA	367 91-04-5	ANTIVIRAL			
RITUXIMAB	174 722-31- 7	ANTICUERPO MONOCLONAL			Potencialm ente mutagénico
SEMUSTINA	139 09-09-6	AGENTE ALQUILANTE	1		
SIROLIMUS	531 23-88-9	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
TACROLIMUS	104 987-11- 3	INMUNOSUPR ESOR			
TAMOXIFENO	105 40-29-1	ANTIESTRÓG ENO	1		
TEMOZOLOMIDA	856 22-93-1	AGENTE ALQUILANTE			
TENIPOSIDE	297 67-20-2	INHIBIDOR DE LA TOPOSIOMERAS A	2A		
TESTOLACTONA	968- 934	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			

TESTOSTERONA	58- 22-1	HORMONAL	2A		
TETRAMINA	51- 18-3	AGENTE ALQUILANTE	3		
TIOGUANINA	154- 42-7	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR	2B		
TIOTEPA	52- 24-4	AGENTE ALQUILANTE	1		
TOPOTECAN	123 948-87- 8	INHIBIDOR DE LA TOPOSIOMERAS A			
TOPOTECAN HCl	119 413-54- 6	INHIBIDOR DE LA TOPOSIOMERAS A			
TOREMIFENO	897 78-26-7	HORMONAL			
TOREMIFENO CITRATO	897 78-27-8	HORMONAL			
TOSITUMOMAB	192 391-48- 3	ANTICUERPO MONOCLONAL			
TRASTUZUMAB	180 288-69- 1	ANTICUERPO MONOCLONAL			

TREOSULFÁN	299-75-2	AGENTE ALQUILANTE	1		
TRIAZQUON	68-76-8	AGENTE ALQUILANTE	3		
TRICLORMETINA	817-09-4	AGENTE ALQUILANTE	2B		
TRIPTORELINA	57773-63-4	HORMONAL			
URAMUSTINA	66-75-1	AGENTE ALQUILANTE	2B		
VALRUBICINA	56124-62-0	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			
VINBLASTINA SULFATO	143-67-9	INHIBIDOR DE LOS MICROTÚBULOS	3		Citotóxico. Puede presentar efectos teratógenos en animales
VINCRISTINA SULFATO	2068-78-2	INHIBIDOR DE LOS MICROTÚBULOS	3		Efectos teratógenos en animales
VINDESINA	53643-48-4	INHIBIDOR DE LOS MICROTÚBULOS			Efectos teratógenos en animales
VINORELBINA	71486-22-1	INHIBIDOR CRECIMIENTO CELULAR			Puede producir efectos

					genotóxicos en humanos
--	--	--	--	--	---------------------------

