

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Enfermería – Sede Leioa

Revisión Bibliográfica

Efectos de la manipulación de los fármacos citostáticos en el personal sanitario

IVÁN CLERENCIA CASADO

27 de abril de 2018

RESUMEN

Introducción: la toxicidad de los fármacos citostáticos utilizados en el tratamiento del cáncer afecta no sólo a los pacientes, sino a la salud de los trabajadores que lo manipulan. Sin embargo, la exposición laboral resulta difícil de medir y las últimas revisiones publicadas señalan importantes carencias metodológicas en los estudios analizados.

Objetivo: analizar la asociación entre la manipulación de los fármacos citostáticos y sus efectos en la salud del personal sanitario.

Metodología: se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus y Cuiden. La estrategia de búsqueda tuvo lugar entre enero y marzo de 2018 y analizó un período de los últimos 10 años. Para ello, se utilizaron como descriptores MeSH/DeCS cytostatics, occupational exposure o health personnel.

Resultados: se revisaron 13 artículos, en los cuales se relaciona la manipulación de fármacos citostáticos por parte del personal sanitario con afectaciones cardiovasculares, inmunológicas, cromosómicas e incluso afectaciones en la capacidad reproductiva.

Conclusión: la manipulación de los fármacos citostáticos tiene repercusión en la salud. Se asocia con afectaciones cardiovasculares, inmunológicas, cromosómicas y afectaciones en la capacidad reproductiva. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios con mayor rigor metodológico que tengan en cuenta el conocimiento y adherencia del personal sanitario en relación a las medidas de prevención.

Palabras clave: antineoplastic agents, nurses, health personnel, pregnancy, chromosome abnormalities, antineoplastic drugs.

ABSTRACT

Background: the toxicity of cytostatic drugs used in the treatment of cancer, affects not only patients but the health of workers who handle it. However, occupational exposure is difficult to measure and the latest published reviews indicate significant methodological shortcomings in the studies analyzed.

Objective: to analyze the association between the manipulation of cytostatic drugs and their effects on the health of health personnel.

Methodology: a research was carried out in Pubmed, Scopus and Cuiden databases. The search strategy took place between January and March 2018 and it analyzed a period of the last 10 years. MeSH / DeCS descriptors like cytostatics, occupational exposure or health personnel were used in this research.

Results: thirteen articles were reviewed, in which manipulation of cytostatic drugs by health personnel is related to cardiovascular, immunological, chromosomal affectations and even affectations in the reproductive capacity.

Conclusion: the manipulation of cytostatic drugs has an impact on health. It is linked with cardiovascular, immunological, chromosomal affectations and affectations in the reproductive capacity. However, new studies with greater methodological rigor that take into account the knowledge and adherence of health personnel to preventive measures are needed.

Key words: antineoplastic agents, nurses, health personnel, pregnancy, chromosome abnormalities, antineoplastic drugs

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVO.....	9
3. METODOLOGÍA	10
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIÓN	22
7. BIBLIOGRAFÍA	23

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos citostáticos se utilizan prioritariamente en el tratamiento del cáncer desde hace más de 50 años. Estos medicamentos tienen como cometido causar disfunción celular, impidiendo el desarrollo de las células cancerosas y bloqueando la reproducción celular¹. Sin embargo, al no ser selectivos con las células tumorales y atacar a las células que se hallan en proceso de división, se han obtenido suficientes estudios demostrando que pueden provocar efectos tóxicos en los pacientes que reciben dicho tratamiento, como son efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos. Esta toxicidad podría observarse inmediatamente después del tratamiento o incluso manifestarse en años posteriores^{2,3,4,5}.

El riesgo de exposición a los fármacos citostáticos no se limita únicamente a las personas que reciben el tratamiento, sino que los trabajadores que manipulan dichos fármacos, también tienen riesgo de exponerse a los efectos de estas sustancias. Entendiéndose por manipulación de citostáticos a todo empleado que intervenga en su fabricación, transporte, preparación y administración, así como la eliminación de sus residuos y excretas del paciente^{3,6}. El nivel de riesgo de la exposición laboral dependerá de la toxicidad inherente de cada citostático, las características del manipulador y el nivel de exposición, refiriéndose a la carga de trabajo, el tiempo de exposición y las condiciones de manipulación. De hecho, a pesar de que la intensidad de la exposición es menor en comparación con los pacientes que reciben el tratamiento, estas exposiciones laborales suelen ser acumulativas en el tiempo. Es por ello que la enfermería es el gremio sanitario que se encuentra en mayor medida expuesta a los citostáticos como consecuencia del tipo de tareas realizadas^{3,7,8}.

Estos fármacos pueden penetrar en el organismo por varias vías. La manera más frecuente es por contacto directo a través de la piel o las mucosas. Asimismo, puede introducirse por vía parenteral, como consecuencia de pinchazos accidentales o cortes por las ampollas. Otro modo de pasar al organismo es por inhalación de microgotas, al preparar y administrar los citostáticos. Por último, la vía oral es la menos frecuente, al ingerir alimentos, bebidas o fumar cigarrillos que se encuentren contaminados^{8,9}. Una de las principales complicaciones para implantar medidas de protección en el

trabajador a la hora de manipular medicamentos citostáticos, es la gran variedad de situaciones que pueden darse, como es la frecuencia en que se administre, el tipo de citostático, el lugar de trabajo, etc. Dada la gran posibilidad de situaciones y condiciones de exposición no es posible recoger todas las maneras posibles de manipulación. Sin embargo, sí se establecen una serie de medidas para las condiciones más comunes⁷. Los equipos de protección individual (EPI) establecidos para los citostáticos, deberán usarse en todas las fases de su manipulación, desde su embalaje hasta la eliminación de sus residuos. El personal no debería trasladarse con el EPI a otras áreas del hospital, debido al riesgo que conlleva una contaminación química⁶.

La preocupación acerca de una posible exposición laboral a los citostáticos surge en 1979, tras un estudio de Falck et al. En él, utilizando el test de Ames, se mostró la presencia de agentes mutágenos en la orina de enfermeras que se encargaban de manipular citostáticos. Se observó que la mutagenicidad era mayor que en el personal no expuesto. Además, esta toxicidad se incrementaba a medida que pasaba la semana, es decir, a medida que tenían más contacto con fármacos citostáticos^{2,8}. Como consecuencia, en los años posteriores varios autores trataron de confirmar este riesgo. A principios de los años 80, Nguyen observó mutagenicidad en la orina del personal que se encargaba de preparar citostáticos, siendo estos resultados corroborados posteriormente por otros autores⁸. Todo esto condujo a crear en la década de los 80 un consenso internacional con el objetivo de tomar medidas de protección en la manipulación de citostáticos. Fue entonces cuando la Sociedad Canadiense de Farmacéuticos Hospitalarios emitió la primera guía para el manejo de fármacos citotóxicos. Se valoró que aunque no estaba firmemente demostrada la afectación clínica, debido a una exposición continuada a los fármacos citostáticos, existían indicios suficientes de una absorción de estos medicamentos por parte de los profesionales sanitarios y por ello, había que tomar medidas al respecto^{8,10}. Con el paso del tiempo se fueron creando leyes con el fin de aportar protección y seguridad al personal sanitario encargado de realizar estas labores, así como evitar la contaminación medioambiental producida por un mal manejo de estos⁸.

Recientemente, dos revisiones sistemáticas mostraron una relación entre la exposición de fármacos citostáticos y sus repercusiones en la salud. En 2016, Villarini et al. manifestó que los resultados de su metaanálisis mostraron un riesgo genotóxico significativamente mayor para los trabajadores que se

encontraban laboralmente expuestos a citostáticos. Sin embargo, contaba con una serie de limitaciones metodológicas. Únicamente se limitaron a analizar estudios publicados en inglés. Además, no abordaron directamente ciertos elementos del diseño, como es la duración de la exposición o la evaluación de la contaminación en el lugar de trabajo. Por otro lado, hubo una gran heterogeneidad entre los estudios utilizados, al ser realizados por diferentes equipos y con diferentes poblaciones. Para terminar, hizo gran hincapié en la importancia de realizar futuros estudios con un mayor potencial estadístico, utilizando un tamaño de muestra más grande y con un correcto registro de datos en cuestionarios¹¹. Por otro lado, Zare Sakhvidi et al. en 2016 mostró en su revisión el daño en el ADN que sufría el personal sanitario expuesto a los citostáticos. La falta de una evaluación cuantitativa en lo referente a la exposición dérmica, la exposición por inhalación o los biomarcadores de exposición, son una debilidad por parte de los estudios utilizados. Además, los diversos sistemas para valorar los daños en el ADN y los diferentes análisis estadísticos utilizados para interpretar los resultados son factores de confusión metodológicos. Finaliza sugiriendo la necesidad de realizar investigaciones más completas cuantificando la exposición y realizando un registro más exhaustivo de la documentación¹².

A día de hoy diversas instituciones y organizaciones han elaborado numerosos protocolos y pautas de actuación en el manejo de citostáticos^{6,8,9}. Sin embargo, incluso cuando el personal está capacitado y la manipulación del citostático se produce de acuerdo a las directrices emitidas y las pautas de seguridad, el riesgo de sufrir una contaminación accidental está presente, sobretudo en el proceso de administración. En la actualidad, a pesar del desarrollo de estrategias en el manejo seguro de los fármacos citostáticos, la preocupación por parte de los trabajadores sanitarios sigue estando vigente por varios motivos¹¹. La incidencia del cáncer está incrementándose continuamente. La OMS estima que en los próximos 20 años el número de casos nuevos aumentará un 70%, llegando a los 22 millones al año. Esto hace que el uso de fármacos citostáticos para el tratamiento del cáncer sea mayor¹³. Además, el número de personal sanitario expuesto a los citostáticos está aumentando debido al uso creciente de estos fármacos en enfermedades no cancerosas, como la artritis reumatoide o la psoriasis. Se estima que a día de hoy hay más de 6 millones de empleados expuestos a estos fármacos peligrosos^{4,5}. Por último, numerosos estudios han demostrado la contaminación en el lugar de trabajo por diferentes fármacos

citostáticos^{5,10,11}. Mostrando una contaminación de hasta el 25% en áreas de enfermería y un 55% en las zonas de producción de medicamentos¹⁴. A pesar de las numerosas guías y manuales de procedimiento elaborados en los últimos años, se sigue produciendo una fuga de estos fármacos cuando se reconstituyen, se preparan y se administran en diferentes hospitales de los 5 continentes. Siendo esta una causa importante de exposición laboral a estos medicamentos².

2. OBJETIVO

El riesgo que supone la manipulación de citostáticos para el personal sanitario, así como el aumento del uso de estos fármacos, ya sea porque la incidencia del cáncer cada vez es mayor, o porque cada vez se utilicen en más patologías, hace indispensable realizar una revisión bibliográfica que actualice el estado de la cuestión, incorporando los estudios realizados en los últimos años sobre los efectos tóxicos que producen estos fármacos en el personal sanitario. Por lo tanto, el objetivo planteado en este estudio consiste en analizar la asociación entre la manipulación de los fármacos citostáticos y sus efectos en la salud del personal sanitario.

3. METODOLOGÍA

3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para cumplir el objetivo planteado, se llevó a cabo una revisión bibliográfica, obteniendo la información más relevante de la literatura consultada. La estrategia de búsqueda se realizó entre enero y marzo de 2018, siendo el 15 de marzo el último día de búsqueda. Ésta se realizó a través de diferentes bases de datos de índole científica como PubMed, Scopus y Cuiden. Para ello, se utilizaron una serie de descriptores MeSH/DeCS con los operadores booleanos "AND" y "OR". Además, se aplicaron una serie de filtros como la fecha de publicación y la posibilidad de acceder a texto completo (Tabla 1).

TABLA 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Descriptores + Operadores booleanos	Filtros adicionales	Número de resultados (113)	Artículos seleccionados (43)
1. PubMed	cytostatics AND (nurses OR health personnel)	Fecha de publicación: últimos 10 años Disponibilidad: Texto completo	26	11
2. PubMed	(cytostatics OR antineoplastic agents) AND pregnancy AND occupational exposure	Fecha de publicación: últimos 10 años Disponibilidad: Texto completo	13	6
3. PubMed	antineoplastic drugs AND nurses AND peripheral blood lymphocytes	Fecha de publicación: últimos 10 años Disponibilidad: Texto completo	12	9
4. PubMed	congenital anomalies AND nurses AND outcomes AND birth	Fecha de publicación: últimos 10 años	18	2
5. PubMed	chromosome abnormalities AND drugs AND health personnel	Fecha de publicación: últimos 10 años Disponibilidad: Texto completo	15	7
6. Scopus	cytostatics AND nurses AND peripheral blood lymphocytes	Fecha de publicación: últimos 10 años	23	7
7. Cuiden	citostáticos AND enfermería AND exposición	_____	6	1

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Durante la revisión se incluyeron aquellos artículos publicados en los últimos diez años, es decir, entre 2008 y 2018. Los artículos debían analizar la asociación entre los fármacos citostáticos y el riesgo para la salud del personal sanitario. La población de estudio tenía que ser enfermeras o personal del servicio de farmacia, aquellos que se encargan de la manipulación del medicamento.

Con el propósito de asegurar los resultados de mayor calidad, se excluyeron aquellos estudios que no se encontrasen en texto completo. No hubo restricciones respecto al idioma de publicación, aunque preferentemente se buscaron artículos en inglés, exceptuando un artículo en portugués y otro en castellano.

4. RESULTADOS

Tras elaborar una estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos, se obtuvieron un total de 113 artículos iniciales. Entre ellos, se excluyeron 70 tras la lectura del título y el resumen, al comprobar que no guardaban relación con los fármacos citostáticos y sus efectos en el personal sanitario. Se seleccionaron 43 artículos como posiblemente válidos, de entre los cuáles se eliminaron 5 por encontrarse duplicados y 25 por no cumplir los criterios de inclusión. El resultado final fue de 13 artículos utilizados para realizar esta revisión (Figura 1).

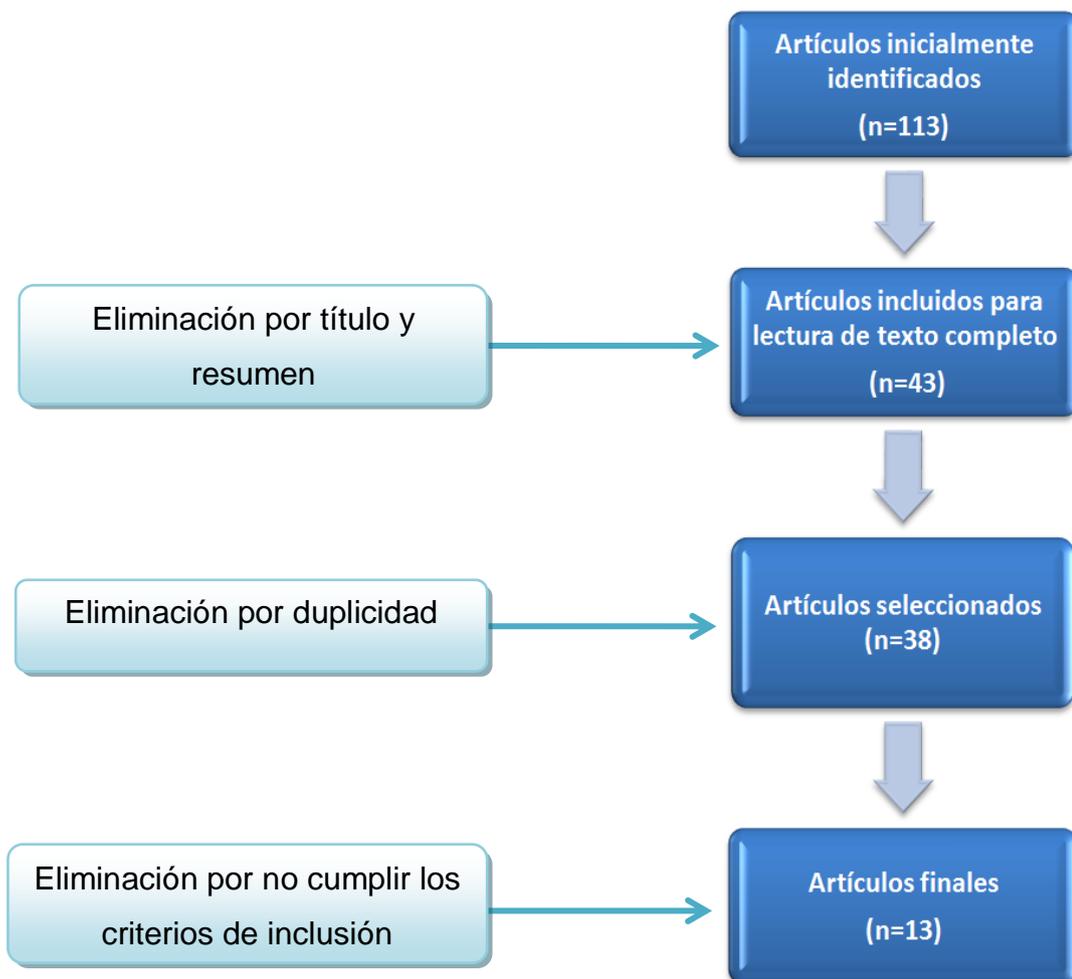


FIGURA 1. Diagrama de flujo del procedimiento de selección de artículos

Se identificaron un total de 5 estudios de cohorte, 6 estudios de casos y controles y 2 estudios transversales. Salvo un estudio realizado con recién nacidos de enfermeras, la muestra del resto de los estudios estaba compuesta mayoritariamente por mujeres, siendo todas ellas trabajadoras de algún hospital. El tipo de intervenciones más comunes que se les realizaron fueron una serie de cuestionarios, junto con exámenes clínicos periódicos, en los cuáles se les sometían a extracciones sanguíneas y la entrega de muestras de orina. En la Tabla 2 se muestran las características y resultados de los estudios analizados.

Tabla 2. Características y resultados de los estudios analizados

Autor (ref.)	País y año de publicación	Tipo de diseño	Muestra	Fuente de información y variables	Resultados
Tigha Bouaziz N et al. (15)	Argelia, 2016	Estudio epidemiológico transversal	n=289 Enfermeras. Edad media de 42 años +- 9.9. 81% mujeres. G1 (n=74) expuestas a citostáticos. G2 (n=215) no expuestas a citostáticos.	Fuente de información: - Cuestionario ad hoc - Examen clínico - Exámenes complementarios Variables: - Nivel de instrucción - Estado civil - Antigüedad laboral - Ritmo de trabajo	Diferencia significativa entre la exposición a citostáticos y la patología cardiovascular ($p = 0,03$). Se relacionó con la antigüedad laboral y el índice de contacto citostático (OR = 2,7, IC del 95%).
Arbour LT et al. (16)	Canadá, 2010	Estudio retrospectivo de cohortes	n=23.222 Recién nacidos de 12. 855 enfermeras	Fuente de información: - Registros hospitalarios Variables: - Edad gestacional - peso de nacimiento - Anomalías congénitas	Las anomalías congénitas fueron significativamente menores en los recién nacidos de enfermeras (OR 0,84, IC del 95%: 0,78-0,90) y se observaron menos recién nacidos con bajo peso al nacer (OR 0.90, IC 95% 0.83-0.98).
Lawson CC et al. (17)	Estados Unidos, 2012	Estudio prospectivo de cohorte	n=7. 482 Enfermeras de entre 25 y 42 años.	Fuente de información: - Cuestionarios ad hoc Variables: - Edad - Paridad - Horario de trabajo - Estilo de vida - Etnia	Las exposiciones a fármacos antineoplásicos (OR, 2,13; IC del 95%, 1,39-3,27) se asociaron con un riesgo 2 veces mayor de aborto espontáneo.

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 2. (Continuación).

Autor (ref.)	País y año de publicación	Tipo de diseño	Muestra	Fuente de información y variables	Resultados
Ratner PA et al. (18)	Canadá, 2010	Estudio de cohorte	n=56.213 Enfermeras que trabajan en oncología o agencias de cáncer.	Fuente de información: - Entrevista Variables: - Nivel de educación - Horario de trabajo	Riesgo elevado de cáncer de mama (RR = 1,83, IC del 95% = 1,03 - 3,23, 12 casos) y de recto (RR = 1,87, IC 95% = 1,07 - 3,29, 14 casos). Entre los descendientes el riesgo de anomalías oculares fue elevado en 3,46 (IC del 95% = 1,08 - 11,14).
Tompá A et al. (19)	Hungría, 2016	Estudio de casos y controles	n=692 Mujeres de entre 18 y 50 años. G1 (n=552) enfermeras que manejan drogas citostáticas. G2 (n= 140) mujeres sanitarias no expuestas a drogas citostáticas.	Fuente de información: - Cuestionario ad hoc - Extracción sanguínea Variables: - Datos demográficos - Historial laboral	Aumento significativo de aberraciones cromosómicas (P<0.001) e intercambio de hermanas cromátidas en los sujetos expuestos (P <0.0005)
Alcántar-Zavala MLA et al. (20)	México, 2016	Estudio epidemiológico transversal	n=94 Enfermeras expuestas a citostáticos Muestreo: de conveniencia	Fuente de información: - Extracción sanguínea Variables: - Tiempo de exposición	Se observaron un mayor número de micronúcleos en las células mononucleadas (x 3,85 vs 1,68) de enfermeras expuestas a citostáticos.
Moretti M et al. (21)	Italia, 2015	Estudio de casos y controles	n=148 Enfermeras no fumadoras y que no recibieron quimioterapia o radioterapia en el último año G1 (n =71) expuestas a citostáticos. G2 (n= 77) no expuestas a citostáticos.	Fuente de información: - 3 cuestionarios ad hoc - Extracción sanguínea - Muestra de orina Variables: - Datos antropométricos - Datos demográficos	Se produjo un aumento significativo de micronúcleos (5,30 ± 2,99 y 3,29 ± 1,97; valores medios ± desviación estándar; p <0,0001) y aberraciones cromosómicas (3,30 ± 2,05 y 1,84 ± 1,67; p < 0.0001) en enfermeras expuestas.

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 2. (Continuación).

Autor (ref.)	País y año de publicación	Tipo de diseño	Muestra	Fuente de información y variables	Resultados
Liao H et al. (22)	China, 2017	Estudio de casos y controles	n=40 mujeres Trabajadoras de un hospital G1 (n=20) enfermeras que manejan citostáticos. G2 (n=20) administrativas	Fuente de información: - Extracción sanguínea	La expresión de miR-34a se mostró más alterada en enfermeras que manejan citostáticos (P <0.01).
Mahmoodi M et al. (23)	Irán, 2016	Estudio de casos y controles	n=155 Mujeres que no recibieron quimioterapia o radioterapia en el último año. G1 (n=81) 71 enfermeras y 10 farmacéuticas que manipulan citostáticos G2 (n=74) enfermeras que no manipulan citostáticos.	Fuente de información: - Cuestionarios ad hoc - Extracción sanguínea Variables: - Datos demográficos - Datos laborales	Aberraciones cromosómicas totales (p = 0,001), micronúcleos (p = 0,001) e intercambio de cromátidas hermanas (p = 0,004) significativamente más altos en el personal que manipula citostáticos.
Zhang J et al. (24)	China, 2016	Estudio de casos y controles	n=301 Enfermeras y farmacéuticos que no recibieron quimioterapia o radioterapia en el último año. G1 (n=158) enfermeras y farmacéuticos expuestos a citostáticos. G2 (n=143) enfermeras y farmacéuticos no expuestos a citostáticos	Fuente de información: - Cuestionario ad hoc - Extracción sanguínea - Muestra de orina Variables: - Hábitos diarios - Tiempo de exposición laboral - Equipo de protección personal	Las concentraciones urinarias de 8-OHdG / Cr en el personal expuesto fueron 22.05 ± 17.89 ng / mg Cr, significativamente mayor en el grupo control (17.36 ± 13.50 ng / mg Cr (P = 0.014). La tasa de apoptosis linfocítica temprana aumentó en el grupo expuesto (p = 0,087)

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 2. (Continuación).

Autor (ref.)	País y año de publicación	Tipo de diseño	Muestra	Fuente de información y variables	Resultados
McDiarmid MA et al. (25)	Estados Unidos, 2010	Estudio de cohorte	<p>n=109 Enfermeras y farmacéuticos no fumadoras y que no hayan recibido quimioterapia o radioterapia.</p> <p>G1 (n=63) enfermeras y farmacéuticos expuestos a citostáticos. G2 (n= 46) enfermeras y farmacéuticos no expuestos a citostáticos.</p>	<p>Fuente de información: - Cuestionario ad hoc - Extracción sanguínea</p> <p>Variables: - Datos demográficos - Datos exposicionales</p>	<p>Diferencia estadísticamente significativa de las anomalías estructurales (0.18 vs 0.02, P = 0.04) y totales (0.29 vs 0.04; P = 0.01) del cromosoma 5 en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto.</p>
Mader RM et al. (26)	Austria, 2008	Estudio de cohorte	<p>n=15 Enfermeras expuestas a citostáticos</p>	<p>Fuente de información: - Cuestionarios ad hoc - Extracciones sanguíneas</p> <p>Variables: - Años de exposición</p> <p>Tiempo de seguimiento: - 9 meses</p>	<p>Los niveles de intercambio de cromátidas hermanas mostraron un aumento significativo después de 6 (p <0,001) y 9 (p<0,01) meses.</p>
Biró A et al. (27)	Hungria, 2011	Estudio de casos y controles	<p>n=404 Mujeres</p> <p>G1 (n=306) enfermeras que manejan citostáticos. G2 (n=98) mujeres no expuestas a citostáticos.</p>	<p>Fuente de información: - Entrevista - Extracción sanguínea</p> <p>Variables: - Datos demográficos</p>	<p>Se obtuvo un aumento significativo de linfocitos B (p<0,01) y una disminución de células T CD25+ / CD4+ en el grupo expuesto.</p>

EFECTOS CARDIOVASCULARES

Un único estudio examinó la relación entre la manipulación de citostáticos y los efectos a nivel cardiovascular. Tigha et al. manifiesta que la hipertensión fue más frecuente en los sujetos expuestos a los fármacos citostáticos en comparación con el grupo control, un 16% frente a un 13%. Además, este porcentaje aumentaba para el personal expuesto durante más de 20 años, es decir, se relaciona con la duración de la exposición a los citostáticos. Por otro lado, hay una diferencia altamente significativa en el balance de lípidos, mostrándose un aumento en el colesterol total y los triglicéridos del grupo expuesto. Para finalizar acaba indicando una diferencia significativa entre la exposición a citostáticos y la patología cardiovascular, concluyendo que el personal que maneja estos medicamentos puede correr un riesgo 1.5 veces mayor de desarrollar una patología cardiovascular¹⁵.

EFECTOS REPRODUCTIVOS

Tres estudios analizaron la exposición a medicamentos antineoplásicos y los problemas en la capacidad reproductiva. La exposición a estos fármacos se asoció con un riesgo 2 veces mayor de sufrir un aborto espontáneo o tener un porcentaje altamente superior de padecer anomalías oculares en aquellos descendientes cuyas madres han trabajado alguna vez con citostáticos^{17,18}. Asimismo, Ratner et al. sostiene que las enfermeras laboralmente expuestas a citostáticos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y recto¹⁸. Por el contrario, un estudio de Arbour et al. afirma que los descendientes de enfermeras expuestas a estos fármacos tenían una menor prevalencia de padecer anomalías congénitas o bajo peso al nacer en comparación con la población general¹⁶.

EFECTOS CROMOSÓMICOS

Numerosos estudios relacionaron la manipulación de fármacos citostáticos con las afectaciones cromosómicas. El aumento significativo de aberraciones cromosómicas en el personal encargado de manipular citostáticos se observó en 3 estudios, siendo este parámetro un indicador útil de riesgo de desarrollo de cáncer^{19,21,23}. Otra manifestación de daño en el genoma es el la presencia de micronúcleos, viéndose un aumento en el grupo expuesto de 3 estudios analizados^{20,21,23}. Asimismo, la presencia de intercambio de cromátidas hermanas, indicador de desarrollo de cáncer, se pudo observar aumentada en el personal sanitario que se encontraba día a día expuesto a citostáticos^{19,23,26}.

Zhang et al. comprobó en su estudio como las concentraciones de 8-OHdG fueron significativamente mayores en el personal que manipulaba citostáticos, indicando un mayor riesgo no solamente de cáncer, sino también de padecer aterosclerosis y otras enfermedades²⁴. Un único estudio asoció la manipulación de citostáticos con afectaciones en un cromosoma en concreto. Diarmid et al. analizó como esta manipulación produjo una serie de anomalías estructurales en el cromosoma 5²⁵. Por último, la expresión de miR-34 pudo verse alterada en más ocasiones en el grupo expuesto, pudiendo conducir a diversos problemas de salud en el personal sanitario encargado de manipular fármacos citostáticos²².

EFFECTOS INMUNOLÓGICOS

El efecto de la manipulación de los fármacos citostáticos en el sistema inmunitario fue analizado por dos estudios. Ambos estudios coinciden en los efectos que tienen en los distintos tipos de linfocitos. Por una parte, se observó un aumento de la tasa de apoptosis linfocítica temprana en el grupo expuesto²⁴. Por otra parte, se produjo un aumento significativo de linfocitos B y en cambio, una disminución de los linfocitos T CD25+/CD4+ en aquellos trabajadores expuestos a los citostáticos. Además, también se obtuvo un aumento del estallido oxidativo de granulocitos neutrófilos²⁷. Tanto Biró et al. como Zhang et al. afirman que el contacto con los fármacos citostáticos, aun siendo a niveles muy bajos, puede provocar inmunotoxicidad^{24,27}.

5. DISCUSIÓN

El objetivo abordado en la presente revisión fue analizar la asociación entre la manipulación de los fármacos citostáticos y sus efectos en la salud del personal sanitario. Los estudios analizados muestran una asociación de la exposición a fármacos citostáticos con efectos en la salud del personal sanitario que lo maneja, relacionándolo de esta manera con afectaciones cardiovasculares, inmunológicas, cromosómicas e incluso afectaciones en la descendencia. Sin embargo, en lo referente a esto último, un único artículo difiere con el resto argumentando que no hay relación entre la exposición y/o manipulación de los fármacos citostáticos y sus posibles consecuencias en la descendencia¹⁵⁻²⁷.

Muchos estudios coinciden en sus resultados. El aumento significativo de aberraciones cromosómicas en el personal que manipuló fármacos citostáticos pudo observarse en 3 estudios^{19,21,23}. Por otro lado, la presencia en mayor proporción de micronúcleos en el personal sanitario se analizó en otros 3 estudios^{20,21,23}. También coincidieron estudios en el aumento de intercambio de hermanas cromátidas en el personal sanitario^{19,23,26}. Sin embargo, aquellos estudios cuyos resultados analizaban los efectos en la descendencia difirieron entre sí. Es así que Ratner et al. sostuvo en sus resultados el riesgo para la descendencia que suponía el manipular este tipo de medicamentos, aumentando la probabilidad de padecer anomalías oculares aquellos recién nacidos cuyas madres manipularon citostáticos¹⁸. Arbour et al en cambio, manifestó que las anomalías congénitas en los recién nacidos fueron significativamente menores que en los recién nacidos de enfermeras¹⁶.

Cabe destacar las limitaciones de ciertos estudios empleados en esta revisión. La corta duración puede suponer un problema ya que la detección de patologías causadas por factores de riesgo laborales necesita un mayor período de seguimiento¹⁵. En otros casos pueden haberse dado sesgos de recuerdo ya que la población era sometida a cuestionarios^{15,17,19,21,23-26}. El tamaño pequeño de muestra también ha sido considerado una limitación en bastantes estudios. Sin embargo, un estudio tiene una limitación asociada con el gran tamaño de la muestra y el pequeño número de casos, pudiendo significar que ese resultado ha ocurrido por casualidad¹⁸. Por último, otra limitación ha sido la falta de información sobre las medidas de seguridad frente a estos fármacos, impidiendo

por tanto saber si el personal cumplía adecuadamente con las directrices de seguridad establecidas¹⁷.

En cuanto a los aspectos poco explorados, se considera relevante incluir como variable los conocimientos que posee el personal sanitario acerca de la manipulación adecuada de estos fármacos. Se ha demostrado que los profesionales de enfermería que manipulan estos fármacos tienen un conocimiento escaso sobre su correcta manipulación y efectos dañinos en su salud⁶. Por otra parte, las directrices establecidas para el manejo seguro de estos medicamentos no se realizan por gran parte del personal sanitario, pudiendo afectar de esta manera a los resultados obtenidos^{28,29,30}. Estos protocolos y guías tienen la finalidad de aportar la información actual sobre los riesgos derivados de la manipulación de citostáticos, así como las correctas medidas de seguridad que deben utilizarse, todo ello para conseguir la seguridad del trabajador^{6,8,9}.

Con este trabajo se ha conseguido actualizar los resultados de revisiones bibliográficas anteriores en relación a los medicamentos citostáticos y sus efectos en el personal sanitario que los manipula. Los resultados recopilados en esta revisión concuerdan con lo descrito en las revisiones anteriores, poniendo de manifiesto el gran riesgo para la salud que supone la manipulación de estos fármacos. Se podría decir que la calidad de la evidencia científica mostrada por los estudios utilizados no es elevada si juzgamos las características de los mismos, especialmente dando importancia al diseño metodológico. Habría que añadir también el hecho de que no abundan los estudios que realicen un tiempo de seguimiento o que utilicen la variable de conocimientos del personal sanitario. Este es un aspecto fundamental, ya que puede que gran parte de esos efectos en la salud pueden darse por un mal uso de las medidas de protección por desconocimiento del personal sanitario. Otra limitación de esta revisión sería el hecho de haber utilizado prácticamente artículos en inglés, o no haber podido acceder a artículos de revistas no suscritas por la Universidad del País Vasco. Se consideran necesarios realizar estudios de mayor rigor metodológico, es decir, utilizando una mayor potencia estadística, en periodos más largos de tiempo o con una muestra más grande.

6. CONCLUSIÓN

La presente revisión bibliográfica concluye, en la línea de revisiones anteriores, que la manipulación de los fármacos citostáticos está asociada a efectos nocivos en la salud del personal sanitario. Los estudios analizados señalan asociación con afectaciones cardiovasculares, inmunológicas, cromosómicas y afectaciones en la capacidad reproductiva.

Los estudios realizados en los últimos 10 años todavía presentan déficits en la metodología utilizada. Lo cual nos permite concluir que es necesario continuar investigando dichos efectos optimizando los diseños empleados, utilizar períodos más largos de tiempo y un tamaño de muestra mayor.

Finalmente, esta revisión señala que el riesgo asociado a la exposición laboral continua estando presente a pesar de los numerosos protocolos y guías que inciden en su prevención. Estos resultados sugieren que es necesario incluir en los estudios el conocimiento que posee el personal sanitario acerca de las medidas de prevención y su nivel de adherencia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ivanova K, Avota M. Antineoplastic drugs : occupational exposure and side effects. Proc. Latvian. Acad. Sci.2016;70(5):325–9.
2. Martín P, De Castro-Acuña N, González-Barcala FJ, Moure JD. Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente. Farm Hosp. 2016;40(6):604–21.
3. Viñeta M, Gallego MJ, Villanueva GP. Manejo de citostáticos y salud reproductiva: revisión bibliográfica. Med Segur Trab. 2013;59(233):426–43.
4. Martell L de la C, Arencibia A. Aspectos a tener en cuenta en la atención integral de enfermería durante la quimioterapia en pediatría. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter. 2014;30(2):114–24.
5. Broto M, Galve R, Marco MP. Bioanalytical methods for cytostatic therapeutic drug monitoring and occupational exposure assessment. TrAC - Trends Anal Chem. 2017;93:152–70.
6. Arce J, Arenaza A, Barrueco N, Cabrerizo E, Colás V, Díez V, et al. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 2014 [actualizado 22 mar 2014; citado 16 abr 2018]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
7. Miraz C. Pautas de protección en la administración de medicamentos peligrosos. Más que citostáticos. Rev Enfermería del Trab 2016;6(4):136–41.
8. Arceiz C, Ibáñez JE, Romo G. Protocolo manejo seguro de citostáticos. Servicio Riojano de la Salud. La Rioja. 2012. Disponible en: <https://www.riojasalud.es/rrhh-files/rrhh/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>
9. Arana D, Blanco C, Caldés A, Gallego E, Gómez FJ, Martín P, et al. Agentes químicos en el ámbito sanitario. [Internet]. Instituto de Salud

Carlos III; 2010. [actualizado 2010; citado 16 abr 2018]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/ENMT_Monografia_Guia_Agentes_Quimicos.pdf

10. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(27):2593–605.
11. 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.* 2016;770:35–45.
12. Zare Sakhvidi MJ, Hajaghazadeh M, Mostaghaci M, Mehrparvar AH, Zare Sakhvidi F, Naghshineh E. Applicability of the comet assay in evaluation of DNA damage in healthcare providers' working with antineoplastic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Environ Health.* 2016;22(1):52–67.
13. OMS [internet]. Ginebra: OMS; [22 feb 2018]. Cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
14. Enciso-Zarate A, Guzmán-Oviedo J, Sánchez-Cardona F, Martínez-Rohenes D, Rodríguez-Palomino JC, Alvarez-Risco A, et al. Evaluación de la contaminación con agentes citotóxicos en hospitales en Colombia. *Pharm care Esp.* 2016;18(6):241–50.
15. Bouaziz Tigha N, Tourab D, Nezzal A.M. Étude De La Morbidité Cardiovasculaire Chez Les Infirmiers Exposés Aux Cytostatiques: Approche Par L'Analyse Multivariée. *Ann Cardiol Angeiol.* 2016;65(3):179-84
16. Arbour LT, Beking K, Le ND, Ratner PA, Spinelli JJ, Gallagher RP, et al. Rates of Congenital Anomalies and Other Adverse Birth Outcomes in an Offspring Cohort of Registered Nurses from British Columbia , Canada. *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique.* 2010;101(3):230–34.

17. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obs Gynecol*. 2012;206(4):1–16.
18. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs*. 2010;9(1):15
19. Tompa A, Biró A, Jakab M. Genotoxic Monitoring of Nurses Handling Cytotoxic Drugs. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2016;3(4):365–9.
20. Alcántar-Zavala MLA, Huerta-Baltazar MI, Ruiz-Recéndiz MJ, Magaña-Alcántar ME, Fraga-Alcántar AG, Jiménez-Arroyo V. Exposición a citostáticos relacionada con genotoxicidad en linfocitos humanos in vitro en personal de enfermería. *Rev Paraninfo Digital*, 2016; 25
21. Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, Bonfiglioli R, Villarini M, Appolloni M, et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(6):683–95.
22. Liao H, Bi L, Wei J, Song X. Evaluation of apoptosis induced by exposure to antineoplastic drugs in peripheral blood lymphocytes of nurses. *Mol Med Rep*. 2017;16(6):8103–9.
23. Mahmoodi M, Soleyman-Jahi S, Zendehtel K, Mozdarani H, Azimi C, Farzanfar F, et al. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. *Drug Chem Toxicol*. 2017;40(2):235–40.
24. Zhang J, Bao J, Wang R, Geng Z, Chen Y, Liu X, et al. A multicenter study of biological effects assessment of pharmacy workers occupationally exposed to antineoplastic drugs in Pharmacy Intravenous Admixture Services. *J Hazard Mater*. 2016;315:86–92.
25. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med*. 2010;52(10):1028–34.

26. Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rüdiger HW. Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Clin Nurs*. 2009;18(2):263–9.
27. Biró A, Fodor Z, Major J, Tompa A. Immunotoxicity monitoring of hospital staff occupationally exposed to cytostatic drugs. *Pathol Oncol Res*. 2011;17(2):301–8.
28. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*. 2014;11(11):728-40
29. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to Precautionary Guidelines for Compounding Antineoplastic Drugs: A Survey of Nurses and Pharmacy Practitioners. *J Occup Environ Hyg*. 2015;12(9):588–602.
30. Momeni M, Danaei M, Askarian M. How do nurses manage their occupational exposure to cytotoxic drugs? A descriptive survey in chemotherapy settings, Shiraz, Iran. *Int J Occup Environ Med*. 2013;4(2):102–6.