

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

DEPTO. SALUD OCUPACIONAL
Y CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

PROTOCOLO DE MANEJO DE CITOSTÁTICOS EN HOSPITALES

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

Citostático: sustancia capaz de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por si mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas. Son un grupo heterogéneo de sustancias de distinta naturaleza química, que se utilizan de forma preferente aunque no exclusivamente como medicamento antineoplásico, bien solas o acompañadas de otro tipo de terapia

Mutágeno: Agente físico o químico que induce o incrementa mutaciones genéticas.

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

Se entiende por **manejo o manipulación de medicamentos antineoplásicos** el siguiente conjunto de operaciones:

1. Preparación de una dosis (reconstitución/dilución) a partir de una presentación comercial.
2. Administración al paciente de tal dosis.
3. La extracción de sangre.
4. Aseo del paciente.
5. Recogida/Eliminación de residuos procedentes de las actuaciones antes mencionadas.
6. Eliminación de excretas de pacientes en tratamientos con antineoplásicos
7. Cualquier acción que implique un potencial contacto con el medicamento (limpieza de derrames, limpieza y mantenimiento de la cabina, etc.)

Manipulador de citostáticos, es el personal que realice cualquiera de las actividades mencionadas anteriormente, y el encargado de recepción, transporte y almacenamiento de este tipo de medicamentos.

Efectos sobre el organismo

Los compuestos citostáticos son, como su nombre lo indica, sustancias citotóxicas que se han diseñado u obtenido y se utilizan específicamente para causar disfunción celular. El mecanismo general de acción implica la interacción con el ADN, el ARN o la síntesis de proteínas en células vivas, tanto normales como cancerosas. A través de esta actividad es cuando pueden provocar efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos.

Las dosis terapéuticas de compuestos citostáticos aplicados a pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico se ha demostrado que pueden producir efectos claramente nocivos en la salud de los mismos; el uso prolongado de agentes alquilantes se ha asociado a la leucemia aguda, se ha observado un aumento en la incidencia de tumores secundarios y, en general, se detectan un mayor número de anomalías cromosómicas en linfocitos después de un tratamiento quimioterápico que antes del mismo.

Desde el punto de vista estrictamente científico debe reconocerse que la relevancia de la exposición a bajos niveles es desconocida; los efectos pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años (o generaciones) de exposición continuada. Sin embargo, incluso en ausencia de datos epidemiológicos, la toxicidad de los agentes citostáticos hace que deban ser tomadas precauciones para minimizar la exposición a los mismos.

Vías de Entrada y Contacto

Las rutas habituales de exposición son:

- ❑ **Inhalación de los aerosoles y microgotas** se pueden generar durante la preparación, al retirar la aguja de un vial, en la apertura de una ampolla, al llevar a cabo la expulsión de aire de una jeringa o al inutilizar agujas usadas.
- ❑ **Por contacto directo**, por penetración del medicamento a través de la piel o mucosas. La absorción cutánea puede ocurrir durante la preparación y administración del medicamento, manipulación de residuos o contacto con heces de pacientes sometidos a quimioterapia y también en caso de accidentes: punciones, salpicaduras, vertidos, etc.
- ❑ **Por vía oral:** Ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados. Es la vía menos frecuente.
- ❑ **Por vía parenteral:** Por introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampolla.

Efectos Sobre la Salud.

Las acciones tóxicas de estos medicamentos incluyen:

1. Teratógena
2. Citostática
3. Carcinógena
4. Mutágena
5. Alteración corneal
6. Cardiotóxica
7. Hepatotóxica
8. Nefrotóxica
9. Hemorrágica
10. Vesicante

11. Irritante de piel y mucosas
12. Emetizante
13. Hematológica

La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos en soluciones inyectables son las **CUTÁNEAS Y MUCOSAS**. Tienen especial relevancia las reacciones de **hipersensibilidad inmediata** y de **anafilaxia sistémica**. También han sido descritas las debidas a inhalación a aerosoles de tales productos, afectando el **tracto respiratorio**.

Existen evidencias biológicas de la existencia de **absorción sistémica** de algunos de estos compuestos :

- a) Mutagenicidad urinaria
- b) Tioéteres urinarios
- c) Metabolitos urinarios

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

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

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

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

Además de los efectos mencionados, se encuentran:

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

El control biológico se puede aplicar al estudio de grupos de individuos con una presumible o conocida exposición a genotóxicos, a fin de determinar su grado de absorción de un tóxico o determinar sus efectos. Tanto la absorción del genotóxico como sus efectos biológicos pueden ser considerados determinantes del potencial peligro derivado de su exposición. La observación de algunos de estos fenómenos ha de ser razón suficiente para tomar unas medidas preventivas.

Los linfocitos pueden acumular lesiones debidas a la exposición repetida o prolongada, la cual los convierte en, teóricamente, un tipo celular ideal para detectar daños debidos a exposiciones crónicas y a bajas dosis de agentes genotóxicos.

Las técnicas citogenéticas pueden ser usadas para establecer, en una población determinada, el daño derivado de una exposición y para estimar el potencial riesgo para la salud.

Un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en una población se suele considerar como un indicador de incremento del riesgo de cáncer para individuos puntuales.

Medidas de Protección

El riesgo potencial para la salud del personal sanitario que está en contacto con compuestos citostáticos puede ser controlado eficazmente mediante una combinación de acciones y controles característicos de higiene industrial, técnicas y ropa de protección personal y prácticas de trabajo apropiadas.

Se recomienda trabajar en Cabinas de Seguridad Clase II, con flujo de aire laminar, las que garantizan la protección por parte del trabajador y mantienen la esterilidad del producto.

Recomendaciones Para la Manipulación de Agentes Citotóxicos.

El objeto del presente protocolo es prevenir los riesgos derivados de una manipulación o administración inadecuada de los medicamentos antineoplásicos.

1. Todas las mezclas de agentes citotóxicos deben realizarse en una Cabina de Seguridad Biológica Clase II. Las del tipo A son el mínimo requerido, prefiriéndose las que disponen de extracción; por lo que se recomienda utilizar cabinas de flujo laminar vertical de clase II, tipo B, con el fin de proteger el personal y el ambiente de la contaminación química, y el producto de la contaminación bacteriana
2. Deben utilizarse precauciones especiales y técnicas específicas si se emplean cabinas de flujo laminar vertical (descendente)
3. Las Cabinas de Seguridad Biológicas deben certificarse anualmente por personal calificado o cada vez que la cabina es desplazada físicamente.
4. La Cabina de Seguridad Biológica debe trabajar con el ventilador en marcha las veinticuatro horas del día, los siete días a la semana.
5. Las preparaciones de medicamentos deben realizarse con la ventana de la cabina a la abertura de acceso recomendada. Deben seguirse las prácticas corrientemente aceptadas en lo que concierne a la preparación aséptica de los productos inyectables.
6. Antes de desconectar la cabina hay que cerrarla de manera hermética. Cuando se vuelva a poner en marcha, el frontal no se puede destapar hasta transcurridos unos segundos de su puesta en marcha.

Protección del Operador

Guantes:

1. Para todos los procedimientos que comprenden la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de latex.reforzados en la zona de los dedos. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados, ni tampoco guantes con talco puesto que atraen las partículas de citostáticos.
2. Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.
3. Se recomiendan guantes dobles para la limpieza de vertidos.
4. Hay que lavarse las manos correctamente antes de colocarse los guantes y después de quitárselos. (El uso de guantes no debe ser nunca un sustitutivo del lavado de manos).
Hay que tener cuidado de no tocar con los dedos la parte externa de los guantes mientras los estamos cambiando.

Ropa :

1. Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos.
2. La ropa debe ser sin aberturas. En el momento de preparar citostáticos el personal debe llevar ropa de protección de un solo uso, confeccionada con materiales de baja permeabilidad, con una parte delantera sólida, mangas largas y puños ajustados.
3. Hay que desechar la ropa inmediatamente si se contamina o cuando se acabe la manipulación de los citostáticos.Si alguna ropa que no sea de un solo uso se contamina por citostáticos, hay que separarla en bolsas de un solo uso y lavarla a parte del resto de la ropa.
4. Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.
5. Todo el material de protección del personal manipulador debe de estar situado cerca del área de manipulación de citostáticos, pero no dentro de esta, para evitar la generación de polvo y turbulencias.

Máscaras :

- 1- Las máscaras de protección respiratoria han de cumplir las normas MT-9 y la CEN P3 s, I; P100; referentes a la captación de medicamentos con máxima protección. Se tiene que utilizar como complemento a las cabinas de seguridad biológica no como sustituto.
- 2- Las máscaras quirúrgicas no ofrecen protección respiratoria frente a los aerosoles de citostáticos.
- 1- No es necesario usar máscara de protección respiratoria si se trabaja en una cabina de seguridad biológica, pero si que es recomendable en caso de vertidos y en áreas donde no existe cabina de seguridad biológica.

Gafas :

- 1- Para evitar contactos accidentales con los ojos, es necesario usar gafas de seguridad siempre que la cabina no disponga de pantalla protectora.
- 2- También hay que utilizar gafas en casos de vertidos.

Protección del Operador:

- 1- Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.
- 2- Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles auto inoculaciones.
- 3- Siempre que sea posible deben utilizarse jeringas y equipos intravenosos con ajustes tipo Luer.
- 4- Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.
- 5- Antes de abrir las ampollas deben tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja ed gasa humedecida con alcohol.
- 6- Cuando se manipulen viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.
- 7- Para recoger los excesos de soluciones del medicamento debe disponerse en el interior de la vitrina de un recipiente cerrado específico para este fin o bien del propio vial original.
- 8- Deben seguirse procedimientos especiales en caso de exposiciones agudas o vertidos.
- 9- Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo "Quimioterapia: utilizar adecuadamente").

Administración de medicamentos antineoplásicos

Para administrar citostáticos, el personal debe utilizar bata y guantes. Antes y después de utilizar los guantes debe lavarse las manos con agua y jabón.

Para una correcta administración de los medicamentos citostáticos y para prevenir posibles extravasaciones, hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. La administración, a de llevarla a cabo personal especializado.
2. Hay que utilizar catéteres periféricos de pequeño calibre y se deben evitar las agujas con aletas "palomitas".
3. Elección correcta del lugar para la venopunción:
 - Hay que evitar venas con problemas vasculares.
 - Son preferibles las venas del antebrazo.
 - Hay que evitar las zonas de flexión y el dorso de la mano.
 - La zona de veno punción debe quedar visible.
4. Antes de iniciar la perfusión, hay que comprobar el retorno venoso con suero salino 0,9% o suero glucosado al 5%. Se deben realizar comprobaciones posteriores durante la administración.

5. Después de haber administrado el fármaco, hay que reunir todo el material utilizado con el fin de proceder a su correcta eliminación. Es recomendable envolver el equipo con plástico absorbente para recoger las gotas extravasadas.

Actuaciones específicas

En caso de exposición personal aguda

La primera precaución en el momento de asistir a una persona expuesta a medicamentos antineoplásicos, es la de evitar más exposiciones a estos productos, por tanto es necesario utilizar los elementos de protección adecuados (bata, guantes, etc...).

Después de una exposición manifiesta, hay que retirar y substituir los guantes y las piezas de ropa contaminadas.

Es necesario lavarse las manos después de quitarse los guantes.

Exposición de la piel

En caso de contacto de la piel con el producto citostático, se lavará minuciosamente el área afectada con agua y jabón lo antes posible. (Algunos tóxicos se pueden absorber a través de la piel y para evitar esta absorción es necesario una actuación rápida).

Zonas como los pliegues cutáneos y el lecho ungueal deben lavarse minuciosamente.

Después del lavado hay que consultar a un profesional médico lo antes posible.

La neutralización química de la sustancia que ha salpicado la piel no es indicada.

Descontaminación de los ojos

La cornea es especialmente sensible a los agentes corrosivos y a disolventes orgánicos los cuales pueden lesionar la superficie de la cornea y provocar cicatrices permanentes.

a) Se debe actuar de prisa para evitar cicatrices corneales. Lavar los ojos con cantidades abundantes de suero salino. Retirar los lentes de contacto, en caso de que la víctima los lleve.

b) Colocar la persona afectada en decúbito supino, irrigarle los ojos con un lavaojos, el tubo debe quedar por encima de la nariz, el chorro se dirige a la mitad central (medial) de cada ojo. Separar los párpados con los dedos para que los ojos se puedan lavar correctamente.

c) aplicar como mínimo un litro de agua a cada ojo.

d) **No aplicar ninguna solución neutralizante:** no hay ninguna evidencia que este tratamiento sea efectivo, e incluso podría llegar a ser perjudicial.

e) Acudir al servicio de urgencias después de haber lavado los ojos.

En caso de vertido

El personal implicado en la limpieza de un vertido, tiene que llevar vestido protector (dobles guantes, bata, gafas protectoras, máscara P100), especialmente si el vertido se ha producido fuera de la cabina. También es recomendable utilizar una máscara para evitar los aerosoles.

Si el vertido es de líquido, este debe ser absorbido con algún material absorbente; si es un sólido, se debe limpiar también con un material absorbente para evitar la formación de

aerosoles. En cualquier caso las ropas y materiales utilizados durante el proceso deben colocarse en los contenedores de residuos para citostáticos.

Procedimientos de Eliminación :

- 1- Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.
- 2- Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para material contaminado.

Recomendaciones sobre la actuación de los trabajadores:

- 1- Todo el personal que trabaja con agentes citotóxicos debe recibir entrenamiento especial.
- 2- El acceso del área de preparación debe limitarse tan solo al personal necesario debidamente autorizado.
- 3- Los trabajadores que manejen estos compuestos deben ser controlados regularmente por el responsable del personal para asegurar el cumplimiento de los métodos de trabajo establecidos.
- 4- Los episodios de exposición aguda deben investigarse y los trabajadores afectados se someterán a exámenes médicos.

Procedimientos de control :

- 1- Los procedimientos para el control del equipo y métodos de trabajo deben llevarse a cabo de forma regular y documentada. Se desarrollarán métodos específicos de control para hacer frente a las complejidades del trabajo que surjan.
- 2- Se recomienda que los trabajadores implicados en la preparación de agentes citotóxicos como actividad básica sean sometidos a revisiones médicas periódicas.

CERTIFICACIÓN DE CABINA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA

MEDICIÓN	Frecuencia	
	Bimensual *	Anual *
Recuento de partículas no viables <ul style="list-style-type: none"> • Determinación de número de localizaciones de muestreo • Determinación de número de muestras por localización • Medición de partículas entre 0,3 y 10,0 μm • Entrega de registros (hojas de datos), de la medición.. • Análisis estadístico de los resultados. 	X	X
Prueba de iluminancia y luminancia		X
Prueba del nivel de ruido		X
Prueba de la Radiación Ultravioleta		X
Prueba de velocidad de aire: <ul style="list-style-type: none"> • Flujo hacia abajo • Frontal • En zona de trabajo 	X	X
Caudal de recirculación		
Prueba de flujo de aire con patrones de humo (Prueba de DOP u otro)		X
Pruebas de fugas de los filtros HEPA		X
Pruebas de fugas de la cabina		X
Pruebas de fugas eléctricas, verificación de circuitos y conexión a tierra		X
Presiones diferenciales entre filtros	X	X
Recuento de partículas viables	X	X

- Este período debe cambiar, si se realizan reparaciones, o cualquier modificación del sistema normal de funcionamiento del equipo, sistema, o área.. (Ej. Cambio de ventilador, turbina, filtros, etc.;) ó condiciones ambientales que puedan afectar el normal funcionamiento (Exceso de calor, inundaciones en el área, sismos, etc.)

Las mediciones deben realizarse de acuerdo al Decreto Supremo N° 594/94 del Ministerio de Salud, la Norma ISO 14644, y NSF 49/1992.

La Empresa que otorgue el servicio deberá :

Contar con certificados de calibración y de trazabilidad vigentes de los equipos de medición

Entregar fotocopia legalizada de Certificados de Calibración y de Trazabilidad del equipamiento utilizado.

Cabinas de Seguridad Biológica

Clasificación

Clase I

Clase II (Tipos A, B1, B2, B3)

Clase III

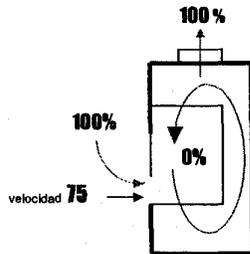
Cabinas de Seguridad Biológica

Las Cabinas de Seguridad Biológica (CBS), las podemos clasificar también en relación a los siguientes parámetros:

Clase	Tipo	Velocidad Frontal Fpm/cms	Flujo de Aire	Químicos tóxicos/ radionúclidos	Nivel de bioseguridad	Tipo de Protección
-------	------	------------------------------	---------------	------------------------------------	-----------------------	--------------------

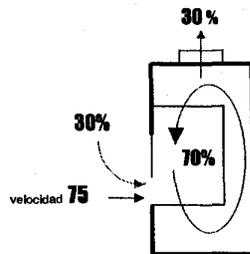
**Cabinas de Seguridad Biológica
Clase I**

Clase	Tipo	Velocidad Frontal Fpm/cmfs	Flujo de Aire	Químicos tóxicos/ radionúclidos	Nivel de bioseguridad	Tipo de Protección
I	-	75 / 38.1	Ingreso Frontal	No	2 - 3	A, P



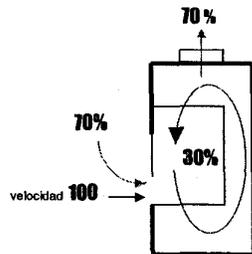
**Cabinas de Seguridad Biológica
Clase II A**

Clase	Tipo	Velocidad Frontal Fpm/cmfs	Flujo de Aire	Químicos tóxicos/ radionúclidos	Nivel de bioseguridad	Tipo de Protección
II	A	75 / 38.1	Ingreso Frontal	No	2 - 3	A, P, Pp



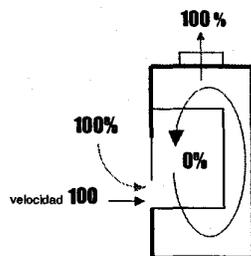
**Cabinas de Seguridad Biológica
Clase II B1**

Clase	Tipo	Velocidad Frontal Fpm/cmfs	Flujo de Aire	Químicos tóxicos/ radionúclidos	Nivel de bioseguridad	Tipo de Protección
II	B1	100 / 50.8	Ingreso Frontal	Si Cantidades Mínimas	2 - 3	A, P, Pp



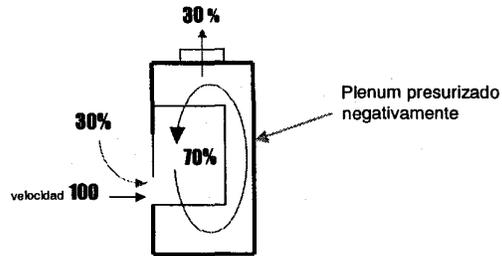
**Cabinas de Seguridad Biológica
Clase II B2**

Clase	Tipo	Velocidad Frontal Fpm/cmfs	Flujo de Aire	Químicos tóxicos/ radionúclidos	Nivel de bioseguridad	Tipo de Protección
II	B2	100 / 50.8	Ingreso Frontal	Si	2 - 3	A, P, Pp



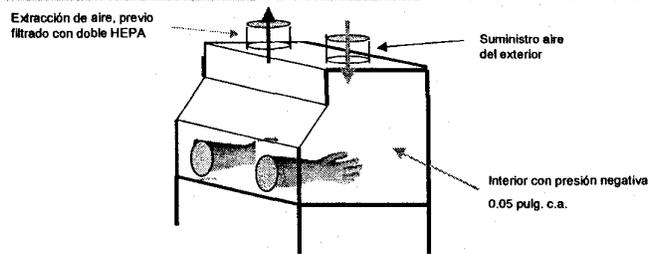
**Cabinas de Seguridad Biológica
Clase II B3**

Clase	Tipo	Velocidad Frontal Fpm/cmps	Flujo de Aire	Químicos tóxicos/ radionúclidos	Nivel de bioseguridad	Tipo de Protección
II	B3	100 / 50.8	Ingreso Frontal	Si	2 - 3	A, P, Pp



**Cabinas de Seguridad Biológica
Clase III**

Clase	Tipo	Velocidad Frontal Fpm/cmps	Flujo de Aire	Químicos tóxicos/ radionúclidos	Nivel de bioseguridad	Tipo de Protección
III	-	No	Controlado	Si	3 - 4	A, P, Pp



Sala Biolimpia y Cabina CSB como sistema

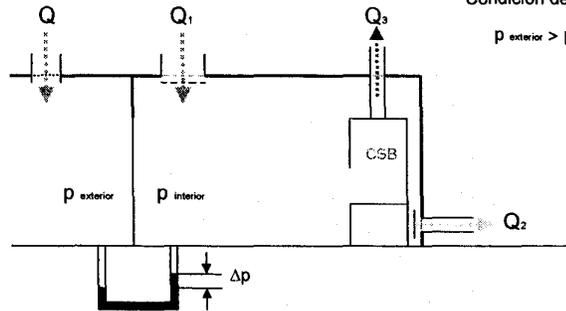
- Protección a las personas.

Condición de caudales:

$$Q_3 + Q_2 > Q_1$$

Condición de presiones

$$p_{\text{exterior}} > p_{\text{interior}}$$



Sala Biolimpia y Cabina CSB como sistema

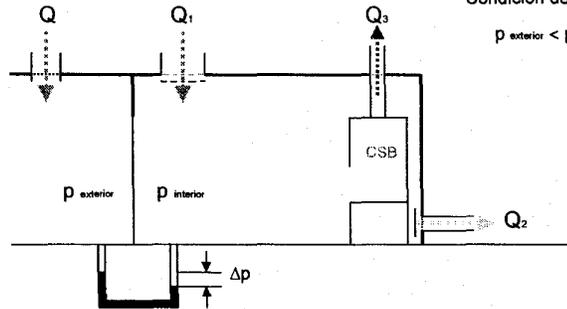
- Protección al producto.

Condición de caudales:

$$Q_1 > Q_1 + Q_2$$

Condición de presiones

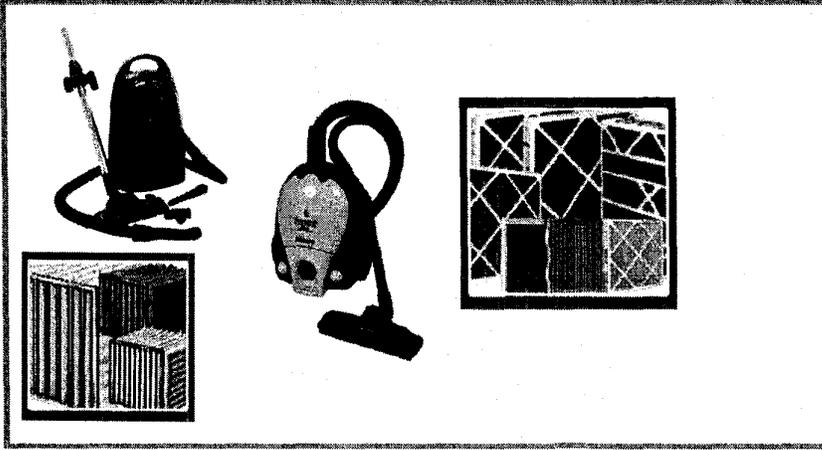
$$p_{\text{exterior}} < p_{\text{interior}}$$



Instrumentación



Filtros



Bibliografía

NTP 354 : Control Biológico de la exposición a genotóxicos: técnicas citogenéticas. Redactores: Solans, J.; Hernández, M.

NTP 163: Exposición Laboral a compuestos citostáticos. Redactores. Solá, J.; Rossel, M. Geosalud. Guía Para El Manejo Seguro de Citostáticos.webmaster@geosalud.com

Recomanacions per a la manipulació de medicaments antineoplàsics als centres hospitalaris. Barcelona: Sevei Català de la Salut, 1994.

Olson KR, ed. Poisoning & drug overdose. 2n edition. East Norwlk: Appleton & Lange, 1994.

Viccellio P. Handbook of medical toxicology. Boston: Little, Brow and company, 1993.

Comisión de Salud Pública. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica. Ed. Junta de Extremadura. BA-637-2002. España. 2003.

Ministerio de Salud. División Salud de las Personas. Norma General Técnica N° 25. "Para la Manipulación de Medicamentos Antineoplásicos en las Farmacias de Hospitales". Chile. 1998