Farm Hosp. 2012;36(5):368–373

Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

ORIGINAL

Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario

A. González Álvarez[a,*], M.A. López-Montenegro Soria[a], A. Albert Marí[a,b], M.A. Martínez Gómez[a], B. Porta Oltra[a] y N.V. Jiménez Torres[a,b]

[a] *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España*
[b] *Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, España*

Recibido el 28 de junio de 2011; aceptado el 13 de octubre de 2011
Disponible en Internet el 21 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE
Agente citotóxico;
Nivel umbral;
Exposición ocupacional;
Carcinogenicidad

Resumen

Objetivo: Cuantificar los niveles de exposición del personal sanitario a fármacos citotóxicos con el fin de establecer el nivel umbral de exposición e implantar medidas para incrementar la protección y seguridad.

Material y método: La cuantificación de la contaminación de 5-fluorouracilo, gemcitabina y ciclofosfamida se llevó a cabo en las superficies de las siguientes áreas: cabina de seguridad biológica clase II tipo B3 (S_1), mesa de preparación de tratamientos en antecámara (S_2) y mesa de la sala de administración en hospital de día (S_3). Se tomaron muestras de las superficies con un paño absorbente a tiempo t_0, previo inicio de la sesión de trabajo, y t_1, tras 3 h de trabajo mediante arrastre. En cada superficie se calculó el valor de la masa mediana respecto al valor basal y los percentiles 90, 75, 50 y 25 para cada citotóxico en $\mu g/m^2$.

Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk. El análisis estadístico incluyó las pruebas U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y Wilcoxon. Se fijó el nivel de significación estadística para valores de $p < 0,05$.

Resultados: Se recogieron un total de 90 muestras en total, 30 muestras por cada superficie de estudio. La masa media registrada de cualquier compuesto citotóxico fue superior en S_1 y t_1, con un valor de $p = 0,017$ y $p = 0,004$, respectivamente. Para cada fármaco citotóxico se fijó como valor objetivo el percentil 25 donde se obtuvieron valores de contaminación indetectables.

Conclusiones: La introducción de un programa de monitorización continua de superficies de diversos compuestos citotóxicos es esencial para fijar unos niveles aceptables de contaminación residual y reducir la exposición ocupacional.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Cytotoxic agent;
Threshold level;
Exposure in the

Exposure to cytotoxic drugs among health care professionals

Abstract

Objective: To quantify levels of exposure to cytotoxic drugs among health professionals in order to establish an exposure threshold and implement measures to increase protection and safety.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gonzalez.alealv@gmail.com (A. González Álvarez).

1130-6343/$ - see front matter © 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.farma.2011.10.007

workplace;
Carcinogenicity

Material and method: Contamination with 5-fluorouracil, gemcitabine and cyclophosphamide was measured on work surfaces in the following areas: a class II type B3 biological safety cabinet (S_1), a treatment prep table in an antechamber (S_2) and a desk from the administrative room in the Outpatient Unit (S_3). We took samples from the work surfaces by wiping them with an absorbent cloth at time t_0, prior to the work session, and at t_1 after three hours of work. For each surface, we calculated the median mass value with respect to the baseline value and the 90th, 75th, 50th and 25th percentiles for each cytotoxin in $\mu g/m^2$.

Distribution normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. Statistical analysis included the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney-Wilcoxon tests. Statistical significance was established for values of $P<.05$.

Results: We gathered a total of 90 samples, 30 from each of the studied work surfaces. The mean recorded mass of any of the cytotoxic compounds was higher for S_1 and t_1, with values of $P=.017$ and $P=.004$ respectively. The target value for each cytotoxic drug was established at the 25th percentile, where undetectable contamination values were obtained.

Conclusions: Introducing a continuous programme to monitor work surfaces for an array of cytotoxic compounds is fundamental in order to establish acceptable levels of residual contamination and reduce exposure in the workplace.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se diagnostican más de 11 millones de nuevos casos de cáncer, y se espera que esta cifra alcance los 16 millones en el año 2020[1].

Los fármacos citotóxicos se utilizan preferentemente para tratar las enfermedades neoplásicas, no obstante son sustancias con una elevada toxicidad, principalmente hematopoyética, renal, hepática, digestiva y dérmica[2] ya que inhiben el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo, el bloqueo de la división y la reproducción celular[3].

A principios de la década de los años ochenta, *The Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) comienza a preocuparse por la exposición laboral del personal sanitario a estas sustancias, y publica en 1999 un manual técnico sobre el control de la exposición laboral a compuestos citotóxicos[4]. Más recientemente, *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) y *The American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) han publicado unas recomendaciones para la manipulación segura de citotóxicos[5,6].

En términos de exposición ocupacional, los fármacos peligrosos se definen como agentes que, por su inherente toxicidad, representan un peligro para el personal sanitario. La exposición ocurre durante todo el ciclo de vida del fármaco, desde su manufactura, transporte o distribución hasta la preparación, administración y eliminación de los residuos. Así pues, el personal expuesto puede ser tanto trabajadores de la industria encargados de su producción, embalaje y distribución, como personal sanitario (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería o técnicos sanitarios) encargados de la preparación, administración y eliminación de residuos.

En la década de los años setenta, Flarck et al.[7] observaron que el personal de enfermería que trabajaba sin protección en ambientes donde se preparaban y administraban fármacos citotóxicos presentaba concentraciones en orina de sustancias mutagénicas más elevadas que el personal no expuesto. Estos hallazgos fueron confirmados en posteriores estudios sobre mutagenicidad urinaria, aberraciones cromosómicas e intercambios de cromátidas hermanas, en el personal sanitario que manejaba fármacos citotóxicos[8–10].

Así pues, la evidencia actual pone de manifiesto la necesidad de reducir la exposición del personal sanitario a los fármacos citotóxicos, ya que pueden ser potencialmente peligrosos para la salud. Con ello el objetivo del presente estudio es establecer el nivel umbral de exposición a fármacos citotóxicos y aumentar la protección y seguridad del personal a través de un programa de vigilancia sanitaria continuada y así instaurar cambios en la práctica diaria que minimicen el riesgo de exposición.

Material y método

Se realizó un estudio observacional de 8 semanas de duración, en un hospital terciario que atiende a 32 pacientes oncológicos/día, y donde la preparación de los esquemas antineoplásicos está centralizada en el servicio de farmacia, que realiza una media de 153 preparaciones/día.

La preparación del tratamiento antineoplásico citotóxicos se realiza en la unidad de oncología farmacéutica tras la prescripción del tratamiento oncológico a un paciente. La preparación la realiza el personal de enfermería en la cabina de seguridad biológica (CSB) clase II tipo B3, existiendo 3 turnos de preparación (turno 1 de 08:00 a 10:30 h; turno 2 de 10:30 a 13:00 h, y turno 3 de 13:30 a 15:00 h), de modo que cada profesional no está más de 2 h y media en contacto con los compuestos citotóxicos. Tras la preparación, el personal auxiliar de enfermería acondiciona el tratamiento antineoplásico en la antecámara, para su validación por parte del farmacéutico. Finalmente, el tratamiento se dispensa al hospital de día, donde el personal de enfermería será el responsable de la administración al paciente.

Superficies y tiempos de muestreo

Se determinaron los niveles de contaminación de 3 citotóxicos (5-fluorouracilo, gemcitabina y ciclofosfamida) en las superficies de trabajo a las que estaba expuesto

el personal sanitario durante los procesos de preparación, acondicionamiento y administración de los esquemas antineoplásicos. Las superficies muestreadas estaban constituidas por: $S_1 = 0,3\ m^2$ CSB donde se realiza todo el proceso de preparación de antineoplásicos, $S_2 = 1,0\ m^2$ o antecámara donde se acondicionan y validan las mezclas preparadas para su posterior dispensación, ambas superficies localizadas en el servicio de farmacia del hospital y finalmente una tercera superficie $S_3 = 2,7\ m^2$, correspondiente a la sala de administración localizada en hospital de día.

Se tomaron muestras a tiempo t_0, previo inicio de la sesión de trabajo para preparación de esquemas antineoplásicos y a tiempo t_1, tras 3 h de trabajo desde el inicio de la sesión de preparación y después de que la superficie examinada se hubiera limpiado con alcohol de 70°. El método de muestreo utilizado para cuantificar la masa por metro cuadrado de los antineoplásicos consistió en arrastre con un paño absorbente que no liberara partículas ni fibras ($4 \times 4\ cm^2$) con la ayuda de unas tijeras, ambos esterilizados. El arrastre se realizó siguiendo el sentido del flujo de aire y desde las áreas de menor a mayor contaminación mediante movimiento continuo; al llegar a una esquina se regresó en forma de «S» hacia el lado opuesto solapando con la pasada anterior. Cada muestra se guardó en recipiente estéril de 250 ml de polipropileno, se etiquetó con fecha, hora, superficie y tipo de medida (t_0 o t_1) conservándose a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Para el análisis químico se añadieron 5 ml de cloruro sódico al 0,9% a las muestras. Con la ayuda de una pipeta Pasteur se tomó una alícuota de cada muestra y se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μm para evitar fibras.

Instrumentación y condiciones cromatográficas

Se utilizó un cromatógrafo Hewlett-Packard HP 1100 con bomba isocrática, muestreador automático, detector de ultravioleta-visible (UV-Vis) y compartimento de columna termostatizado y un ordenador HP L1706 (Amsterdam, Holanda), equipado con el *software* HP-Chem. Las disoluciones se inyectaron a través de una válvula Rheodyne (Cotati, CA), con un *loop* de 20 μl. La fase móvil se filtró a través de filtros de nylon de 0,45 μm (Millipore). Para la medida de pH se utilizó un pH-metro microprocesador HI 9017 de Hanna Instruments (Lisboa, Portugal).

Para el análisis del 5-fluorouracilo y gemcitabina se utilizó una columna X-Terra C18−RP. La longitud de onda empleada para la detección simultánea de los 2 fármacos fue de 272 nm. La fase móvil se preparó a partir de una disolución acuosa de monohidrógeno fosfato potásico 0,05 M, a pH 3 y acetonitrilo (98:2 v/v). El flujo de la fase móvil fue de $0,8\ ml\ min^{-1}$.

Se desarrolló un método para la determinación de ciclofosfamida, ya que fue imposible la determinación simultánea con los 2 fármacos anteriores. Se utilizó la misma columna que en el caso anterior; la longitud de onda de detección fue de 200 nm; la fase móvil estaba compuesta de una disolución acuosa de monohidrógeno fosfato potásico 0,025 M, a pH 4,5 y acetonitrilo (78:22 v/v). El flujo de la fase móvil fue de $1\ ml\ min^{-1}$.

De los cromatogramas obtenidos para cada muestra se midió la altura de pico de cada fármaco. La recta de calibrado se construyó representando la altura de pico frente a la concentración real del fármaco: 5-fluorouracilo [$Y = (4,65 \pm 0,16)\ X - (15,67 \pm 16,33$; $r^2 = 0,9957$], gemcitabina [$Y = (2,09 \pm 0,02)\ X - (1,73 \pm 2,38)$; $r^2 = 0,9998$] y ciclofosfamida [$Y = (0,20 \pm 0,001)\ X + (0,04 \pm 0,05)$; $r^2 = 0,9997$].

Finalmente los resultados de cada análisis se expresaron en microgramos por m^2 ($\mu g/m^2$).

Análisis estadístico

Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Al no cumplir el supuesto de normalidad se aplicaron pruebas no paramétricas, así para comparar variables cuantitativas independientes se utilizó la prueba U de Mann Whitney, en el caso de comparar 2 variables, o la prueba de Kruskal-Wallis, en el caso de comparar más de 2 variables, y para comparar variables cuantitativas relacionadas se aplicó la prueba de Wilcoxon, en este caso solo se compararon 2 variables. En todos los casos se fijó el nivel de significación estadística para valores de $p < 0,05$.

Se registró para cada citotóxico el número medio de preparaciones, el tiempo medio de exposición, la masa media calculada para el intervalo de tiempo entre t_0 y t_1, así como el número de días de muestreo.

Para cada superficie se calculó el valor de los percentiles 90, 75, 50 y 25 de la masa para cada citotóxico ($\mu g/m^2$), rango, masa mediana y su amplitud intercuartílica (IQR).

Se comparó el valor de contaminación obtenido en función de la superficie de muestreo, tiempo de muestreo y se calculó el porcentaje de muestras contaminadas según la superficie y el tiempo analizados.

Por último, se realizó un análisis de regresión logística definiendo como variable dependiente o respuesta el nivel de riesgo de exposición (riesgo alto $\geq 1\ \mu g/m^2 = 1$, riesgo bajo $<1\ \mu g/m^2 = 0$, para su cálculo, la variable continua masa media de citotóxico, se transformó en variable categórica binaria estableciendo el límite de toxicidad en $1\ \mu g/m^2$, que corresponde con el percentil 50 de los valores muestreados. Como variables independientes se seleccionaron superficie de muestreo, que se recodificó de la siguiente forma: $S_1 = 1$ y $S_2/S_3 = 0$, tiempo de muestreo ($t_0 = 0$, $t_1 = 1$) y tipo de fármaco antineoplásico (1 = 5-fluorouracilo, 2 = gemcitabina, 3 = ciclofosfamida).

Para el desarrollo del modelo de regresión logística[11,12] se procedió a un cribado de las variables explicativas, a partir del análisis de regresiones univariantes, seleccionando así los potenciales factores pronósticos que se debían incluir en el modelo multivariante (valores de $p < 0,25$). Con las variables resultantes o las que por motivos clínicos debían estar presentes en el modelo final se exploraron los diferentes modelos multivariantes con los métodos de inclusión y exclusión secuencial, fijando los valores p de significación para la inclusión o exclusión de variables en 0,1 y 0,2, respectivamente. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa informático SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill).

Resultados

Se recogieron un total de 90 muestras para análisis, 30 muestras por cada superficie de estudio y turnos de 3 h de trabajo en la preparación de citotóxicos.

Tabla 1 Número de preparaciones, tiempo de exposición, masa media y días de muestreo para cada fármaco citotóxico

Fármaco	N.° total de preparaciones por citotóxico	N.° medio de preparaciones por día	Tiempo de exposición (min)	Masa media (mg)	N.° de días de muestreo
5-Fluorouracilo	85	6,5	213	6.513,7	13
Gemcitabina	14	1,75	22,4	11.007,1	8
Ciclofosfamida	7	1,4	17	1.234	5

Tabla 2 Valores de percentiles ($\mu g/m^2$) para cada fármaco citotóxico y superficie muestreada

Superficie	Citotóxico	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90
S_1	5-Fluorouracilo	< LD	2,17	6,04	74,06
S_1	Gemcitabina	0,45	2,03	39,20	149,88
S_1	Ciclofosfamida	< LD	< LD	< LD	1,61
S_2	5-Fluorouracilo	< LD	0,19	0,47	1,61
S_2	Gemcitabina	< LD	< LD	0,03	3,59
S_2	Ciclofosfamida	< LD	< LD	2,46	7,75
S_3	5-Fluorouracilo	< LD	0,13	0,40	0,50
S_3	Gemcitabina	< LD	< LD	0,03	0,09
S_3	Ciclofosfamida	< LD	< LD	0,67	0,75

LD: límite de detección (LD ciclofosfamida = 0,015 μg/ml; LD 5-fluorouracilo = 0,103 μg/ml; LD gemcitabina = 0,029 μg/ml); S_1: cabina de seguridad biológica; S_2: antecámara; S_3: sala de administración.

La tabla 1 resume, para cada fármaco, el número medio de preparaciones, el tiempo medio de exposición, la masa media calculada para el intervalo de tiempo entre la muestra a t_0 y t_1 ($\Delta t = 3$ h) y el número de días de muestreo.

La tabla 2 recoge en cada superficie los valores ($\mu g/m^2$) de los percentiles para cada citotóxico.

El ámbito de concentraciones medidas en todas las superficies (mínimo y máximo) fue para 5-fluorouracilo inferior al límite de detección (< LD) y 80,65 $\mu g/m^2$; gemcitabina < LD y 160,78 $\mu g/m^2$; ciclofosfamida < LD y 8,33 $\mu g/m^2$.

La masa mediana registrada de cualquier compuesto citotóxico en función de la superficie fue $S_1 = 0,44\ \mu g/m^2$ (IQR = 2,82 $\mu g/m^2$), $S_2 = 0,0\ \mu g/m^2$ (IQR = 0,47 $\mu g/m^2$) y $S_3 = 0,0\ \mu g/m^2$ (IQR = 0,26 $\mu g/m^2$) tras aplicar la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las 3 superficies se obtuvo un valor de $p = 0,017$. Por otra parte, el valor de la masa mediana para cualquier citotóxico a tiempo t_0 y t_1 fue 0,0 $\mu g/m^2$ (IQR = 0,42 $\mu g/m^2$) y 0,09 $\mu g/m^2$ (IQR = 1,92 $\mu g/m^2$) respectivamente, tras aplicar la prueba de Wilcoxon, en ambos tiempos se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,004$).

La representación del porcentaje de muestras contaminadas, respecto al total de muestras tomadas para cada superficie de trabajo y tiempo de muestreo se resume en las figuras 1, 2 y 3.

El análisis univariante seleccionó como potenciales variables a incluir en el modelo de regresión logística la superficie y tiempo de muestreo, por presentar un valor de $p < 0,25$. Finalmente el modelo de regresión logística relacionó el riesgo de exposición del personal con la superficie de muestreo ($p < 0,05$) y con el tiempo de muestro (tabla 3).

Discusión

Nuestro estudio confirma la existencia de contaminación en superficies de trabajo durante el manejo de preparados citotóxicos en el servicio de farmacia y hospital de día de un hospital universitario y coincide con los datos publicados hasta la fecha[13–18].

El tipo de agente citotóxico implicado en la preparación es una variable importante que se debe considerar en el grado de exposición ocupacional como indica un estudio sobre la permeabilidad de 13 materiales diferentes de los que estaban compuestos los guantes de protección utilizados en el proceso de preparación[19]. Se observa que a pesar de que el número de preparaciones y tiempo de exposición

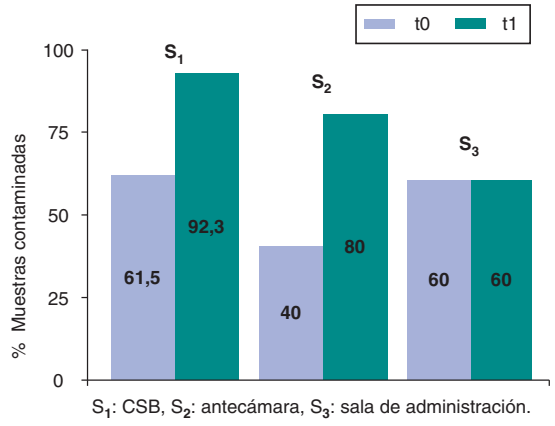

Figura 1 Contaminación por 5-fluorouracilo; porcentaje de controles positivos por superficie.
S1: CSB; S2: antecámara; S3: sala de administración.

Tabla 3 Modelo final de regresión logística

Variables	B	Sig.	OR	IC 95,0% de OR	
				Inferior	Superior
Superficie de muestreo	2,04	0,001	7,66	2,41	24,36
Tiempo de muestreo	1,15	0,056	3,16	0,97	10,31
Constante	−2,90	< 0,001	0,055	-	-

Valores p de significación para la inclusión o exclusión de variables 0,1 y 0,2, respectivamente.
Ecuación del modelo de regresión: riesgo de exposición = -2,90 + 7,66 (Superficie) + 3,16 (tiempo de muestreo).

fue mayor para 5-fluorouracilo que para gemcinatina y ciclofosfamida, la gemcitabina presento valores más elevados de masa media (tabla 1).

El análisis en función de la superficie de trabajo mostró una clara diferencia en cuanto a los niveles de contaminación, detectándose los valores más altos en S_1, excepto en el caso de ciclofosfamida en S_2. Por el contrario, los valores mínimos de contaminación se localizan en la sala de administración (S_3), los porcentajes de muestras en los que se detectó contaminación fueron también mayores en S_1. Estos resultados confirman que la mayor exposición a la contaminación se produce en la cabina de seguridad biológica tal y como se describe en la bibliografía[20–22]. Los resultados del análisis de regresión logística, refuerzan estos hallazgos, siendo la probabilidad de situarse en un riesgo alto de exposición a agentes citotóxicos siete veces mayor en S_1 o cabina de seguridad biológica, respecto a otras superficies S_2 y S_3, OR = 7,66 (IC 95%; 2,41 a 24,36) p = 0,001. Además se observó que en la zona de preparación (S_1) existe un amplio rango de concentraciones detectadas, desde un valor mínimo para los 3 citotóxicos, inferior al límite de detección de la técnica analítica empleada hasta un valor máximo de 168,78 μg/m^2 para gemcitabina; esta variabilidad puede estar relacionada no solo con la cantidad o volumen de preparaciones realizadas sino también con la técnica de preparación del personal implicado, este hecho pone de manifiesto la importancia de realizar sesiones de formación sobre el personal implicado en la preparación con el fin de reducir la variabilidad en la técnica del preparación.

Por otro lado, se detectaron restos de citotóxicos en las otras 2 superficies analizadas (S_2 y S_3) no directamente implicadas en la elaboración de las preparaciones intravenosas de citotóxico (fig. 4), lo cual puede deberse a un efecto claro de arrastre o difusión de trazas de citotóxico procedentes de S_1[21].

De igual modo, al comparar los valores obtenidos en función del tiempo en el que se realizaron las medidas, a tiempo t_1 se obtuvieron mayores tasas de contaminación independientemente de la superficie de estudio, con diferencias estadísticamente significativas (p = 0,004), lo cual pone de manifiesto la efectividad de los protocolos de limpieza, ya que reducen las muestras contaminadas al inicio de la sesión de trabajo y se ven incrementadas a lo largo de la jornada laboral. No obstante, se observa que el tiempo de muestreo está directamente relacionado con el riesgo de toxicidad del manipulador OR = 3,16 (IC 95% 0,97 a 10,31), p = 0,056, por ello se debe incidir en los protocolos de limpieza entre las jornadas de trabajo, para reducir al mínimo el riesgo de contaminación.

Sin embargo, todos estos resultados pueden ser difíciles de comparar a los obtenidos en otros estudios por la variabilidad en la metodología empleada en su medida, en la toma de muestras o incluso el aumento continuo del número y variedad de agentes citotóxicos disponibles en el arsenal terapéutico, lo cual puede suponer ciertas limitaciones[23,24].

A pesar de que actualmente no se ha establecido un nivel umbral de exposición para el personal directamente implicado en la preparación y manipulación, por debajo del cual no exista un riesgo potencial de efectos adversos[4,25], estudios recientemente publicados proponen ciertos límites o

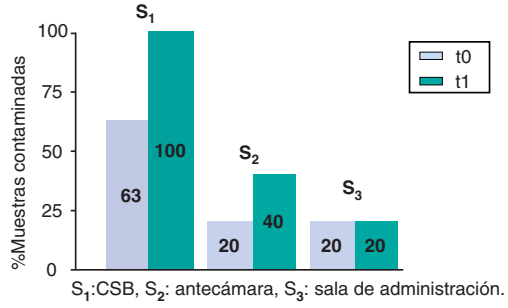

Figura 2 Contaminación por gemcitabina; porcentaje de controles positivos por superficie.
S1: CSB; S2: antecámara; S3: sala de administración.

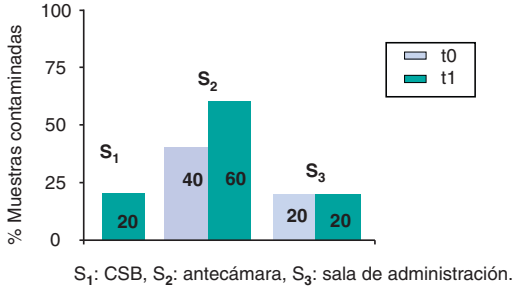

Figura 3 Contaminación por ciclofosfamida; porcentaje de controles positivos por superficie.
S1: CSB; S2: antecámara; S3: sala de administración.

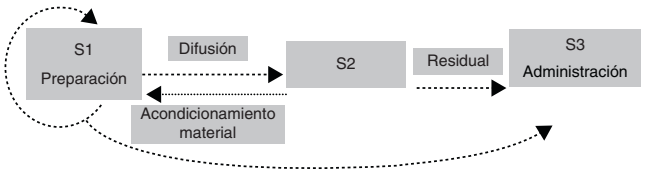

Figura 4 Diagrama de flujo de contaminación.

valores guía para este tipo de sustancias, a partir del percentil 90 de los valores de contaminación determinados[26] o en el percentil 75, tal como se afirma en un estudio realizado en 102 farmacias alemanas, donde permitió mejorar las prácticas de trabajo y ofrecer al personal un punto de referencia para actuar en consecuencia[20]. En este sentido, en nuestro estudio una vez realizado el control de las superficies implicadas en la preparación de sustancias citotóxicas, hemos fijado el percentil 50 como valor límite, por encima del cual se identifica claramente una mala práctica de trabajo y una clara oportunidad de mejora. A partir de nuestros resultados, proponemos una estrategia dinámica de mejora continua para establecer los valores umbrales o límite de exposición, para ello una vez alcanzado el objetivo establecido en nuestro trabajo (percentil 50), se plantea reducir el nivel de exposición hasta el percentil 25, donde la mayoría de las determinaciones realizadas se sitúan por debajo de los límites de detección de la técnica analítica empleada, es decir, un proceso continuado de mejora de la calidad en la manipulación de estos fármacos. Esta estrategia, de reducción de la exposición y control de superficies peryódico, permitirá así reducir la exposición ocupacional del personal directamente implicado en la preparación y administración de sustancias citotóxicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization Cancer: WHO cancer control programme [consultado 12 Sept 2010). Disponible en: http://www.who.int/en/
2. INSHT. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Colección Notas Técnicas de Prevención. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. INSHT; 2007.
3. Chabner B, editor. Pharmacologycal principles of cancer treatment. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
4. Occupational Safety and Health Administration OSHA Technical Manual [consultado 20 Oct 2010]. Disponible en: http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_toc.html
5. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Helth Care Settings [consultado 1 Jun 2008]. Disponible en: http://www.exposure-control.nl/publications/NIOSH2004.pdf. (Consultado 20-10-2010).
6. ASHP. Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. Am J Health-Syst Pharm. 2002;59:1648–68.
7. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet. 1979;1:1250–1.
8. Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. Am J Health Syst Pharm. 1996;15:2713–23.
9. Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. Mutat Res. 1996;17:253–61.
10. Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers - Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. Drug Saf. 1999;20:347–59.
11. Doménech Massons JM, Navarro P. Construcción de un modelo de regresión logística. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. Signo: Barcelona; 2006. p. 109–131.
12. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regresion. 2.ª edición New York: Willey; 2000.
13. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals APH, Anzion RBM, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital - environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health. 1992;64: 105–12.
14. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. Am J Health Syst Pharm. 2005;1:475–84.
15. Sessink PJ, Anzion RB, Vandenbroek PHH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. Pharm Weekbl Sci. 1992;21:16–22.
16. Schreiber C, Radon K, Pethran A, Schierl R. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors. Int Arch Occup Environ Health. 2003;76:11–6.
17. Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, et al. Application of high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. Rapid Commun Mass Spectrom. 1998;12:1485–93.
18. Rubino FM, Floridia L, Pietropaolo AM, Tavazzani M, Colombi A. Measurement of surface contamination by certain antineoplastic drugs using high-performance liquid chromatography: applications in occupational hygiene investigations in hospital environments. Med Lav. 1999;90:572–83.
19. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:547–56.
20. Schierl R, Bohlandt A, Nowak D. Guidance Values for Surface Monitoring of Antineoplastic Drugs in German Pharmacies. Ann Occup Hyg. 2009;53:703–11.
21. Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. Am J Health Syst Pharm. 2002;59:956–61.
22. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F, et al. A case study: Surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. Ann Occup Hyg. 2005;49:611–8.
23. Davis J, McLauchlan R, Connor T. Exposure to hazardous drugs in Healthcare: An issue that will not go away. J Oncol Pharm Practice. 2011;17:9–13.
24. Sessink PJ, Connor T, Jorgenson J, Tyler T. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Practice. 2010;17:39–48.
25. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Guide to Occupational Exposure Value 2009. Ohio;American conference of governmental industrial hygienists:2009.
26. Cocker J, Jones K, Morton J, Mason HJ. Biomonitoring at the UK Health and Safety Laboratory. Int J Hyg Environ Health. 2007;210:383–6.