



Monitoreo de seguridad ocupacional en el manejo de citostáticos

[Safety monitoring of cytostatic handling]

Hilda M. Rodríguez Montero¹, Elizabeth Reyes Reyes¹, Tania M. Escalante Leyva¹, Raidel Correa Aguila¹, Antonio Torres Valle², Elizabeth B. Cuétara-Lugo^{1*}

¹Departamento de Investigaciones y Docencia. Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. 29 y F, Vedado CP 10400. Habana. Cuba.

²Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas. INSTEC, Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medioambiente. CITMA. Ave Salvador Allende y Luaces, Quinta de los Molinos, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.

*E-mail: ecuetara@infomed.sld.cu

Abstract

Context: The Institute of Oncology and Radiobiology (INOR) is the leading institution for the diagnosis, treatment and follow up of cancer in Cuba. Cancer treatment is mainly by three methods: surgery, radiotherapy and chemotherapy. Pharmacological treatments involve the use of dangerous substances such as cytostatics, the handling of which threat the health of the occupationally exposed staff.

Aims: To evaluate a biomarker of genotoxicity indicative of DNA damage in the biomonitoring of occupational risks associated with the administration of antineoplastic drugs to hospitalized patients.

Methods: The determination of the frequency of micronuclei, in cells of the exfoliated oral mucosa was determined (Micronucleus test) in subjects who administer cytostatic drugs at the institute and a control group formed by administrative personal.

Results: Present results evidenced that all exposed subjects possess the same DNA damage that non-exposed-ones. Such results are in concordance with the proper use of primary protection barriers and the adhesion to normalized operational procedures.

Conclusions: The frequency of micronuclei is a useful biomarker for assessing DNA damage associated with the administration of antineoplastic drugs. The risk perception analysis (RISKPERCEP) in occupationally exposed subjects complements the occupational safety monitoring.

Keywords: cytostatic handling; Micronucleus test; occupational health.

Resumen

Contexto: El Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR) es la institución líder para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer en Cuba. El tratamiento del cáncer se basa principalmente en tres métodos: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Los tratamientos farmacológicos implican el uso de sustancias peligrosas tales como citostáticos, cuyo manejo amenaza la salud del personal expuesto laboralmente.

Objetivos: Evaluar un biomarcador de genotoxicidad indicativo de daño en el ADN en el biomonitorio de los riesgos ocupacionales asociados con la administración de medicamentos antineoplásicos a pacientes hospitalizados.

Métodos: La determinación de la frecuencia de micronúcleos, en células de mucosa oral exfoliada, se determinó (prueba de micronúcleos) en enfermeros que administraron fármacos citostáticos en el instituto y en un grupo de control formado por personal administrativo.

Resultados: Los resultados evidenciaron que todos los sujetos expuestos poseían el mismo daño en el ADN que los no expuestos. Dichos resultados están en concordancia con el uso adecuado de las barreras de protección individual y la adhesión a los procedimientos operacionales normalizados.

Conclusiones: La frecuencia de micronúcleos es un biomarcador útil para evaluar el daño al ADN asociado con la administración de medicamentos antineoplásicos. El análisis de percepción de riesgo (RISKPERCEP) en el personal ocupacionalmente expuesto complementa el monitoreo de seguridad ocupacional.

Palabras Clave: manejo de citostáticos; prueba de Micronúcleos; salud ocupacional.

ARTICLE INFO

Received: March 1, 2018.

Received in revised form: July 2, 2018.

Accepted: July 5, 2018.

Available Online: August 9, 2018.

Declaration of interests: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors confirm that the project has no funding or grants.



INTRODUCCIÓN

La Oncología es la especialidad médica que se encarga del estudio, tratamiento y seguimiento de los tumores benignos y malignos. Cuando existe un proceso maligno celular, caracterizado por la pérdida de los mecanismos de control, y que tiene como resultado un crecimiento sin regulación, ausencia de diferenciación y con la capacidad de invadir los tejidos locales, se le denomina cáncer (Kitamura et al., 2015). Para el tratamiento del cáncer se emplean tres métodos, fundamentalmente la cirugía, la radioterapia y el tratamiento farmacológico (Malinowsky et al., 2011; Savage y Mahmoud, 2015).

Dentro de los tratamientos farmacológicos se encuentran los citostáticos. Este es un grupo de medicamentos con diferentes mecanismos de acción que inducen la apoptosis o muerte celular mediante la interacción con el ácido desoxirribonucleico (ADN) o con el citoesqueleto (Musak et al., 2013; Moretti et al., 2015).

Todo el personal que trabaje con agentes citotóxicos debe recibir un adiestramiento especial. De igual manera, los trabajadores que manejen estos compuestos deben ser controlados regularmente para asegurar el cumplimiento de los métodos de trabajo establecidos y sometidos a exámenes médicos. Estos no siempre incluyen el monitoreo de genotoxicidad, aunque internacionalmente muchas entidades de salud lo han incorporado (Zhang et al., 2016). En el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR), en el año 2015, se realizó una evaluación previa en las áreas que manejan el mayor volumen de sustancias peligrosas y que incluyó a 14 trabajadores expuestos y sus correspondientes controles. En este no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos y se detectó una tendencia al incremento de la frecuencia de micronúcleos (MN) en los enfermeros de la Sala de Quimioterapia Ambulatoria respecto a los sujetos que laboraban en la Unidad Central de Mezclas Citostáticas ($p = 0.059$), atribuido al uso inapropiado de las barreras de protección primaria y a la baja percepción de riesgo (Rodríguez-Montero et

al., 2016a). El presente estudio tiene como objetivo evaluar un biomarcador de genotoxicidad, indicativo de daño en el ADN, en el biomonitoreo de los riesgos ocupacionales asociados con la administración de medicamentos antineoplásicos a pacientes hospitalizados en el INOR.

MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación fue realizada en el INOR, institución de nivel terciario bajo el control y patrocinio del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Se evaluaron en esta ocasión cinco áreas en las que se administraban mezclas citostáticas a pacientes hospitalizados. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución, todos los sujetos participaron de manera voluntaria y lo expresaron mediante la firma del Acta de Consentimiento Informado.

Descripción general de la muestra

Se analizaron 39 enfermeros que administraban mezclas citostáticas a pacientes hospitalizados en la institución. Tales trabajadores laboraban 36 horas semanales en turnos de 12 horas y 48 de descanso. Además, se analizaron 39 controles pareados en edad y sexo, que se seleccionaron entre los trabajadores del instituto que no estaban expuestos a sustancias peligrosas. En total se incluyeron 56 mujeres (68 %) y 22 hombres (32%). De los sujetos expuestos participantes (38%) eran licenciados en enfermería, (54%) enfermeros y (8%) técnicos en enfermería, que administraban citostáticos en las salas de Turismo de Salud (9), Pediatría (11), P (6), Q (6) y O (7). En dichas salas se administraba quimioterapia a pacientes de cáncer en cualquier localización, excepto leucemias. Los criterios de inclusión y exclusión se resumen en la Tabla 1.

Determinación de la percepción de riesgo

Para el análisis de percepción de riesgo se empleó el software RISKPERCEP (Torres-Valle, 2011), el cual está basado en el algoritmo de Evaluación de Percepción de Riesgo Ocupacional (EPRO)(Fig. 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de sujetos en el estudio.

Criterio	Sujetos Expuestos	Controles
Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Manejar citostáticos como parte de sus labores. - Pertenecer a las áreas de turismo de Salud, Pediatría, Salas P, Q y O. - Voluntariedad expresada mediante la firma del Acta de Consentimiento Informado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trabajadores administrativos del instituto. - Pareados en edad y sexo con el grupo de sujetos expuestos.
Exclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Haber sufrido infección viral o bacteriana en un mes previo al muestreo. - Haber recibido radiación en la cara o el cuello en los seis meses previos a la toma de muestra. - Haber consumido drogas ilegales o medicamentos legales del tipo de los antiparasitarios o antibióticos, un mes previo al muestreo. - Diagnóstico confirmado o presuntivo de embarazo. - Paciente de enfermedad neurodegenerativa o cáncer. 	

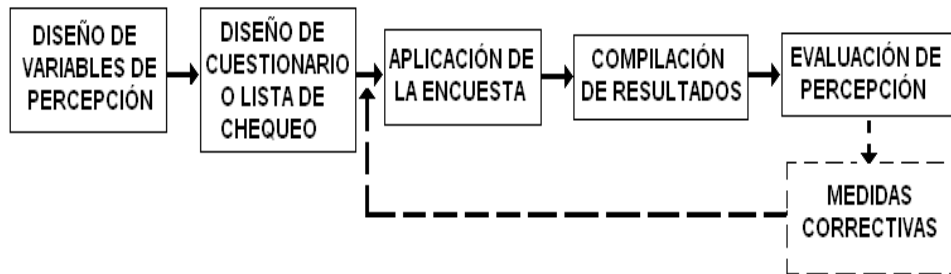


Figura 1. Algoritmo del Estudio de Percepción del Riesgo Ocupacional.

A tales efectos se aplicó un cuestionario diseñado de acuerdo a los criterios sugeridos por Carbo-nell-Siam y Torres-Valle (2010) y adecuado a los objetivos del presente estudio. Se incorporaron preguntas particulares, de acuerdo con el tipo de peligro y a los grupos de estudio. Se abarcó de lo general a lo particular y de lo institucional a lo individual. Estas preguntas fueron previamente avalladas por expertos del Centro de Seguridad Biológica con más de 15 años de experiencia. La opción de diseño tiene como objeto establecer las variables de percepción estudiadas y el cuestionario a través del cual dichas variables fueron estimadas. Respecto a la selección de variables es importante el análisis de su relación con la percepción de ries-

go asociada a cada una, detectándose que algunas se comportan de manera directamente proporcional, como el potencial catastrófico, mientras que otras lo hacen de forma inversa, como la familiaridad, la controlabilidad y la vinculación laboral. En relación con el diseño de la encuesta, es fundamental establecer la relación de cada pregunta del cuestionario con las variables de percepción de riesgo asociadas. Se tomó como referencia para establecer la relación de variables con la percepción de riesgo lo señalado por Torres-Valle (2012) en la Tabla 2, quien considera esto como una síntesis de la investigación, realizada sobre las variables de percepción que influyen en el comportamiento humano ante los riesgos laborales.

Tabla 2. Operacionalización de las variables de percepción de riesgo.

Variable	Especificación	Relación con la Percepción de Riesgo
Variabes relacionadas con el individuo		
Familiaridad del sujeto con la situación de riesgo (FAMI)	Grado de experiencia del sujeto con la situación	Mayor familiaridad – Menor percepción
Comprensión del riesgo (COMP)	Grado de conocimiento del individuo sobre el riesgo	Elevado y/o escaso conocimiento– menor percepción
Incertidumbre (INCE)	Percepción del sujeto del grado de conocimiento que posee la ciencia al respecto	Mayor incertidumbre – mayor percepción
Voluntariedad (VOLU)	Grado de decisión del sujeto de si se expone o no al riesgo	Mayor Voluntariedad –Menor percepción
Involucración personal (INVO)	Grado en que la actividad les afecta directamente a él o a su familia (blanco del riesgo)	Mayor involucración –Mayor percepción
Controlabilidad (CONT)	Grado en que el sujeto puede ejecutar una conducta efectiva para modificar la situación de riesgo	Mayor posibilidad de control –Menor percepción
Sexo (DEMS), Edad (DEME), Nivel Educativo (DEMN), Ingresos (DEMI)	Variabes sociales demográficas	Hombre percibe menos que mujer, joven percibe menos que adulto, mayor nivel de educación y adquisitivo percibe menos
Variabes relacionadas con la naturaleza de los riesgos (riesgo físico)		
Potencial catastrófico (CATA)	Grado de la fatalidad de las consecuencias y de su concurrencia en el espacio y en el tiempo	Mayor potencial – mayor percepción
Efecto sobre los niños (NIÑO)	Influencia del conocimiento de los riesgos reproductivos que acarrea la labor que realiza	Mayor conocimiento - mayor percepción
Variabes relacionadas con la gestión del riesgo (riesgo gestionado)		
Clima Organizacional (CLIM)	Influencia del comportamiento de la organización sobre el individuo respecto a la seguridad laboral	Mejor clima organizacional respecto a la seguridad – Mayor percepción
Demanda (DEMA)	Influencia del ritmo de trabajo, horario y condiciones laborales sobre la tensión	Mayor y/o menor demanda psicológica – Menor percepción

Diseño del cuestionario

Para el diseño del cuestionario, se consideraron los criterios sugeridos por Carbonell-Siam y Torres-Valle (2010), adecuándose a los objetivos del presente estudio y se respetaron las sugerencias de los expertos (Camacaro y Ferrigno, 2000). Para ello, además se incorporaron preguntas particulares de acuerdo con el tipo de peligro y a los grupos de estudio. La aplicación del cuestionario se reali-

zó de manera anónima, solo señalando a qué área de trabajo pertenecía el sujeto. Se realizaron 49 preguntas y las respuestas se interpretaron como se muestra en la Tabla 3.

La compilación de los resultados fue realizada con el apoyo de los medios informáticos diseñados por Torres-Valle (2011). El sistema de evaluación utilizado en el método EPRO resume y clasifica las variables de percepción preestablecidas y a través

de las respuestas a la encuesta, valora la percepción de riesgo en forma promediada (a nivel de encuestado, por variable y para todo el grupo humano estudiado). Las salidas de la evaluación de percepción de riesgo se muestran en forma analítica y gráfica. Para la escala de medición se siguió el criterio de Carbonell-Siam y Torres-Valle (2010), con una distribución de tres niveles donde 1 significa subestimación del riesgo, 2 estimación adecuada y 3 sobrestimación.

ca y gráfica. Para la escala de medición se siguió el criterio de Carbonell-Siam y Torres-Valle (2010), con una distribución de tres niveles donde 1 significa subestimación del riesgo, 2 estimación adecuada y 3 sobrestimación.

Tabla 3. Convenio de interpretación de las respuestas.

Variable relacionada	Preguntas del cuestionario	Valor asignado	Respuesta seleccionada
FAMI	Años de experiencia		
	1 o menos	1	
	1 a 5	2	
	más de 5	3	
DEMS	Sexo		
	Hombre	1	
	Mujer	3	
DEME	Edad		
	18-25	1	
	26-35	2	
	36 a 65	3	
DEMN	Nivel educacional		
	Bajo	1	
	Medio	2	
	Adecuado	3	
COMP	Bioseguridad se define como	2	a
		1	otra opción
COMP	Los principios de la Bioseguridad son	2	b
		1	otra opción
COMP	La Bioseguridad está relacionada con	2	Todas
		1	Respuesta incompleta
COMP	Los agentes biológicos se clasifican en 4 grupos de riesgo	2	a
		1	otra opción
COMP	Las principales vías de entrada de los microorganismos son	2	a
		1	otra opción
CLIM	Señale Ud. cuales considera barreras primarias	2	Todas
		1	Respuesta incompleta

Tabla 3. Convenio de interpretación de las respuestas (continuación...).

Variable relacionada	Preguntas del cuestionario	Valor asignado	Respuesta seleccionada
COMP	Factores que contribuyen en la adquisición de infecciones	2	Todas
		1	Respuesta incompleta
CLIM	Las agujas una vez utilizadas deberán ser depositadas en recipientes rígidos y deberá tratarse como material infectado	2	a
		1	otra opción
VOLU	Está sometido a algún riesgo en su puesto laboral	2	a
		1	otra opción
COMP	Señale los procedimientos que Ud. consideran generan aerosoles	2	Todas
		1	Respuesta incompleta
COMP	Con respecto al uso de guantes	2	c
		1	otra opción
COMP	Con respecto al lavado de manos clínico	2	a
		1	otra opción
CLIM	Respecto al uso de mascarilla	2	b
		1	otra opción
CLIM	Al colocarse la mascarilla	2	a
		1	otra opción
CLIM	Sobre el uso de la bata	2	c
		1	otra opción
CLIM	Sobre el uso del gorro cree Ud.	2	b
		1	otra opción
CLIM	Con respecto al uso de protectores oculares	2	a
		1	otra opción
CLIM	Los protectores oculares se usan	2	c
		1	otra opción
COMP	Señale el enunciado que considere correcto	2	b
		1	otra opción
COMP	Los desechos son las sustancias, materiales o subproductos sólidos, líquidos o gaseosos generados por una tarea productiva	2	a
		1	otra opción

Tabla 3. Convenio de interpretación de las respuestas (continuación...).

Variable relacionada	Preguntas del cuestionario	Valor asignado	Respuesta seleccionada
COMP	La manipulación de los desechos biológicos peligrosos incrementa el riesgo para los trabajadores, que pueden contaminarse la piel, las conjuntivas oculares, herirse con objetos cortopunzantes, inhalar aerosoles infectados o irritantes o ingerir en forma directa o indirecta del material contaminado	2	a
		1	otra opción
COMP	¿Por qué es importante la bioseguridad?	2	Todas
		1	Respuesta incompleta
COMP	Los aspectos más importantes para garantizar la bioseguridad son la observación estricta de las normas y el entrenamiento adecuado de todos los trabajadores	2	a
		1	otra opción
CLIM	Ha recibido Ud. capacitación sobre medidas de bioseguridad	2	a
		1	b
FAMI	¿Conoce el marco normativo de la bioseguridad en el INOR?	2	a
		1	b
INST	¿Quién es el responsable de la bioseguridad en el INOR?	1	a
		2	b
		3	c
INST	¿Tiene algún deber con la bioseguridad según el trabajo que Ud. realiza?	1	a
		2	b
		3	c
INST	¿Se consulta con Ud. temas relacionados con la bioseguridad?	1	a
		2	b
		3	c
VOLU	Conoce si existen alternativas menos riesgosas en el trabajo con agentes citostáticos	1	a
		2	b
		3	c
INST	¿Hay preocupación por parte de sus superiores respecto a su seguridad en el trabajo con citostáticos?	1	a
		2	b
		3	c
DEMA	¿Considera que los ritmos de trabajo y condiciones del puesto conllevan a una elevación de la tensión psicológica?	1	a
		2	b
		3	c

Tabla 3. Convenio de interpretación de las respuestas (continuación...).

Variable relacionada	Preguntas del cuestionario	Valor asignado	Respuesta seleccionada
CATA	¿Conoce sobre las medidas para enfrentar accidentes en su trabajo con los agentes citostáticos?	1	a
		2	b
		3	c
CONT	¿Ha recibido alguna instrucción o formación que lo capacite para el trabajo que Ud. realiza?	1	a
		2	b
		3	c
CATA	¿Existe un inventario de riesgos o vulnerabilidades en el trabajo que Ud. realiza con los agentes citostáticos?	1	a
		2	b
		3	c
CONT	¿Tiene Ud. medios de protección individual adecuado para su puesto de trabajo?	1	a
		2	b
		3	c
BENE	¿Si pudiera escoger entre un puesto de trabajo en condiciones anormales y otro sin, cuál escogería?	1	a
		2	b
		3	c
BENE	¿Está en correspondencia su salario con los riesgos asociados al trabajo con citostáticos?	1	a
		2	b
		3	c
CONT	¿Considera que puede mantener los riesgos en su puesto laboral bajo control?	1	a
		2	b
		3	c
INST	¿Considera confortable y adecuado su puesto de trabajo?	1	a
		2	b
		3	c
CATA	¿Conoce los daños a los que se expone en caso de accidentes?	1	a
		2	b
		3	c
INVO	¿Conoce las enfermedades profesionales relacionadas con su puesto de trabajo, tiempo de latencia de estas y tratamiento?	1	a
		2	b
		3	c

Tabla 3. Convenio de interpretación de las respuestas (continuación...).

Variable relacionada	Preguntas del cuestionario	Valor asignado	Respuesta seleccionada
INME	¿Han ocurrido accidentes a otros trabajadores en su puesto de trabajo, conoce sus consecuencias?	1	a
		2	b
		3	c
INCE	¿Conoce si la ciencia ha estudiado suficientemente los riesgos a los que se expone en su puesto de trabajo?	1	a
		2	b
		3	c
COMP	¿Posee otros conocimientos sobre temas de riesgos adicionales los requeridos en su puesto de trabajo?	1	a
		2	b
		3	c
VOLU	¿Ha conocido víctimas de enfermedades profesionales o accidentes laborales en el INOR?	1	a
		2	b
		3	c
INVO	¿Conoce algún efecto nocivo no controlado de su labor que afecte a su familia?	1	a
		2	b
		3	c
NIÑO	¿Conoce algún efecto nocivo no controlado de su labor que afecte a los niños?	1	a
		2	b
		3	c
COMP	¿Considera reversibles las secuelas de los posibles accidentes del trabajo con citostáticos?	1	a
		2	b
		3	c
PANI	¿Tiene evidencia del nivel de temor generado ante accidentes, conoce las situaciones a las que se expone y sus consecuencias?	1	a
		2	b
		3	c

Toma de muestra biológica para la determinación del biomarcador de efecto

Para la toma de muestra se exigió un enjuague vigoroso de la cavidad bucal. Se realizó un raspado de la parte interna de las mejillas con aplicadores de madera estéril. Las células exfoliadas se de-

positaron en tubos de ensayos que contenían 3 mL de solución salina estéril (NaCl 0,9%). Posteriormente se realizaron dos lavados con solución salina estéril por centrifugación a 1500 rpm a 4°C. Se descartó el sobrenadante y se añadieron 3 mL de solución fijadora por 20 minutos. La solución fija-

dora estuvo compuesta por 3 partes de etanol 99% y una parte de ácido acético. Transcurrido ese tiempo se efectuó el goteo del material en suspensión en láminas secas, previamente embebidas en etanol 96%, se dejó secar al aire. La tinción de las células epiteliales se realizó con una solución de Giemsa 5%. Posteriormente se procedió al análisis de micronúcleos. El análisis microscópico lo realizó un mismo investigador. Se observó un mínimo de 1000 células consecutivas por trabajador; cuando la frecuencia de micronúcleos fue menor de 3/1000, se evaluó un máximo de 3000 células para disminuir la probabilidad de que la ausencia de micronúcleos se debiera a un evento azaroso. El criterio para la selección de los micronúcleos se basó en que la célula se caracteriza por la presencia de un núcleo principal y uno o más pequeñas estructuras nucleares denominadas MN. Un MN tiene la forma redonda o almendrada y mide entre 1/3 y 1/16 del núcleo principal, presenta la misma intensidad, textura y plano focal que el núcleo y es un fragmento o un cromosoma completo que, al momento de la mitosis, no se integra a uno de los núcleos de las células hijas (Thomas et al., 2009).

Análisis estadístico

El procesamiento estadístico de los resultados se realizó utilizando el programa SPSS v.20 para Windows. Se analizó la frecuencia de micronúcleos para cada enfermero participante en el estudio (N=39) y se determinaron estadígrafos de tendencia central (media), así como de dispersión de los datos (error estándar de la media, varianza y desviación estándar) para la muestra estudiada. El nivel de significación establecido en este caso fue de $\alpha = 0,05$. Se verificó el supuesto de normalidad mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk con corrección de Lilliefors. La prueba no paramétrica de Chi cuadrado (de dos colas y con nivel de significación $\alpha = 0,025$) se empleó para comparar la frecuencia de micronúcleos entre los sujetos incluidos en la presente investigación (personal de enfermería que labora en las salas seleccionadas) y sus controles negativos (pareados en edad y sexo).

RESULTADOS

Los estudios de estimación de la percepción del riesgo, por parte de personas que laboraban en el manejo de sustancias peligrosas en el país, revelaron que la cultura de seguridad, independientemente de la instrucción de los individuos involucrados en el proceso, delimita el desempeño individual. Este desempeño puede enmarcarse desde la falta de preocupación aparente hasta el pavor extremo (Pell del Río et al., 2017).

Percepción de riesgo

El estudio de percepción de riesgos, tanto global como por áreas, mostró una ligera subestimación del riesgo entre el personal objeto de investigación (Fig. 2). En todos los casos se apreciaron algunas variables con dispersión acentuada, lo que reflejó poco acuerdo en las respuestas, particularmente en las áreas donde el número de sujetos evaluados fue menor. Dichas variables fueron la Familiaridad, la Comprensión del riesgo, la Inmediatez de las consecuencias, el Clima organizacional y la Demanda laboral.

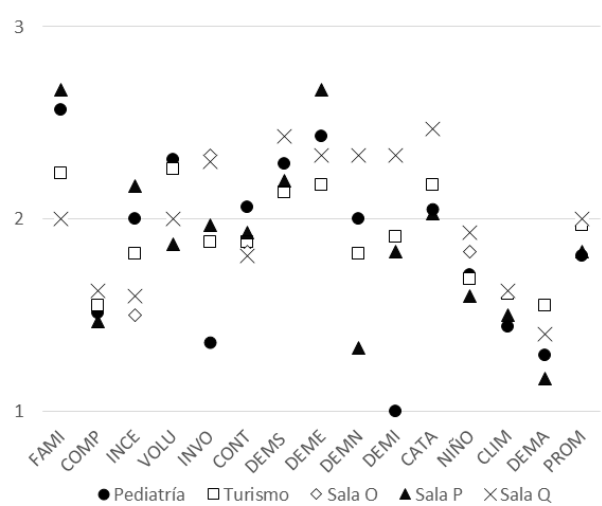


Figura 2. Análisis de percepción del riesgo de los sujetos expuestos según el software RISKPERCEP.

Valores de: 1. Subestimación del riesgo 2. Percepción adecuada 3. Sobreestimación del riesgo. FAMI = Familiaridad del sujeto con la situación de riesgo, COMP = Comprensión del riesgo, INCE = Incertidumbre, VOLU = Voluntariedad, INVO = Involucración personal, CONT = Controlabilidad, DEMS = Sexo, DEME = Edad, DEMN = Nivel Educativo, DEMI = Ingresos, CATA = Potencial catastrófico, NIÑO = Efecto sobre los niños, CLIM = Clima Organizacional, DEMA = Demanda. PROM = Promedio de los valores de a variables medidas.

A nivel de área, la gráfica más plana se logró en la Sala de Pediatría mientras que las áreas con mayor desviación respecto a la percepción adecuada fueron la Sala de Turismo y la Sala Q. El análisis realizado permitió el diseño de estrategias de capacitación para cada grupo de trabajo.

En cuanto al diseño de la encuesta que se aplicó en este estudio tuvo en consideración el número de preguntas ($N = 49$), la probabilidad de respuesta con éxito de cada pregunta ($E = 0.33$, una opción correcta), la probabilidad de fracaso ($F = 0.66$, dos opciones incorrectas) y, como meta, una percepción adecuada ($M = 40$, número de preguntas respondidas acertadamente). Se determinó la probabilidad de éxito al azar como $P_{\text{azar}} = 1 - p(Z)$, donde $Z = [M - (E * F) / (N * E * F) 2]$ en esta encuesta fue nula, lo que avaló la confiabilidad del instrumento empleado.

Determinación del biomarcador de efecto

El monitoreo de los efectos biológicos es la determinación de respuestas bioquímicas (ejemplo, la medición en plasma y eritrocitos de la actividad colinesterasa en trabajadores expuestos a pesticidas organofosforados o la medición de la excreción de proteínas en la orina de trabajadores expuestos a cadmio) (Milla Cotos y Palomino Horna, 2002). Estas respuestas pueden tener implicaciones para la salud de los individuos expuestos. El Ensayo de Micronúcleos ha sido ampliamente usado para el monitoreo de sujetos ocupacionalmente expuestos a agentes físicos y químicos (Arul, 2017; Purnami et al., 2017; Sannino et al., 2017). El presente trabajo es la continuación del anteriormente publicado por Rodríguez-Montero et al. (2016b). En este se presentan los resultados de la evaluación de la exposición de los trabajadores que laboran administrando mezclas citostáticas a pacientes hospitalizados en el INOR y las de un grupo control no expuesto (Tabla 4).

En la literatura consultada, los valores de frecuencias de MN por debajo o igual a 4 MN en 1000 células es aceptada como normal (Bonassi et al., 2011). Los estadísticos descriptivos revelaron que

el personal de la sala Q exhibió la media más elevada con respecto a la frecuencia de micronúcleos ($1,16 \pm 0,52$) entre los sujetos considerados para el estudio. En la mayoría de las salas seleccionadas, los resultados obtenidos a partir de la prueba de Chi cuadrado no mostraron diferencias marcadas entre enfermeros expuestos a mezclas citostáticas y controles. Sólo en la Sala de Pediatría estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p = 0,023$). Al comparar a los sujetos de la investigación, considerando las salas donde trabajan, no se observaron diferencias relevantes.

DISCUSIÓN

La percepción de un riesgo es muy diferente si se trata de riesgos que se corren de manera consciente y voluntaria o de riesgos a los que se está expuesto de manera inconsciente o involuntaria. En general, es más frecuente que el sujeto tema a lo descontrolado o desconocido que por los riesgos que le son familiares y sobre los que cree tener el control. Este es el caso de los enfermeros evaluados en el estudio que se presenta. Cajaraville y Tamés (2002) enfatizaron en la necesidad de monitoreo del personal ocupacionalmente expuesto. En tal sentido, ellos reconocen dos tipos de monitoreo: el ambiental y el biológico. El monitoreo ambiental consiste en la determinación de citostáticos en ambiente laboral (en distintas superficies de trabajo, contaminación del exterior de los envases de citostáticos, guantes, batas, entre otros). Solamente se han desarrollado técnicas para la determinación de algunos citostáticos (ciclofosfamida, 5-fluorouracilo) pero no están al alcance de la mayoría de los Servicios de Farmacia. De esta manera se tiene una medida de la exposición ambiental. El monitoreo biológico puede ser: selectivos (análisis de citostáticos o de sus metabolitos en orina y sangre del personal) o no selectivos: miden determinadas propiedades de algunas sustancias como la mutagenicidad o la electrofilicidad. La desventaja de los primeros radica en que no se han establecido los niveles "seguros o aceptables" por lo que la interpretación de los resultados, en los distintos estudios, es compleja.

Tabla 4. Cantidad de células micronucleadas por 1000 células analizadas en las muestras de sujetos que laboran administrando citostáticos a pacientes hospitalizados.

Sala	N	Sujetos expuestos	Chi cuadrado de Pearson	Valor de p
Turismo de Salud	9	0 ± 0,2	4,000	0,549
Pediatría	11	0 ± 0,1	11,333	0,023
O	7	0 ± 0,2	2,571	0,288
P	6	0 ± 0,2	4,533	0,209
Q	6	1 ± 0,5	6,000	0,112

Los datos representan la media del número de micronúcleos ± SEM. Comparación estadística con el grupo control.

En el caso de los no selectivos existen factores de incertidumbre como dieta y hábitos tóxicos que pueden influenciar los resultados. Por décadas se han empleado técnicas de citogenética y genotoxicología para evaluar la exposición ocupacional a fármacos antineoplásicos. En ocasiones se determinan las frecuencias de aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos. Tal es el caso del estudio realizado por Burgaz et al. (2002) donde se analizaron 20 enfermeras que manejaban antineoplásicos y 18 referentes emparejados por edad y sexo. En este se observaron frecuencias de rupturas de cromátidas, lagunas y fragmentos acéntricos 2,5 veces mayores en expuestos, respecto a controles. En otros casos se han empleado a tales fines el Ensayo Cometa en sangre total y el Ensayo de Micronúcleos. Rekhadevi et al. (2007) evaluaron 60 enfermeras que manejaban fármacos antineoplásicos y 60 controles. El análisis de regresión múltiple mostró que la exposición ocupacional y la edad tuvieron un efecto significativo en la longitud media de la cola de cometa, así como en la frecuencia de MN. Enfermeros expuestos a gases de desecho o medicamentos antineoplásicos por al menos 7 años en diferentes hospitales de Ankara (Turquía) fueron evaluados mediante el Ensayo Cometa. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y expuestos pero no entre el grupo que labora con anestesia respecto al que manipula fármacos antineoplásicos (Izdes et al., 2009). En 2011, en el Centro Oncológico de Egipto, se muestrearon 28 trabajadores expuestos a citostáticos, entre farmacéuticos y enfermeras, y se evidenció que el número de linfocitos aberrantes, así como la aberración cromosómica y las frecuencias de micronúcleos, fueron significativamente

mayores en el personal expuesto en comparación con los controles pareados. En comparación con los farmacéuticos, las enfermeras mostraron notablemente mayor nivel de daño cromosómico (El-Ebiary et al., 2011).

Ladeira et al. (2014) monitorearon sujetos expuestos en hospitales mediante el Ensayo de Micronúcleos con bloqueo de la citocinesis. Los objetivos de dicha investigación consistieron en examinar la contaminación de la superficie por 5-FU y evaluar el riesgo genotóxico en enfermeras de dos hospitales portugueses. El estudio consistió en 2 grupos compuestos por 27 enfermeras expuestas ocupacionalmente a agentes citostáticos (casos) y 111 individuos no expuestos (controles). Se recogieron linfocitos de sangre periférica para medir MN en ambos grupos. El hospital B mostró un mayor nivel de contaminación, pero no significativamente diferente del hospital A. Sin embargo, el hospital A presentó el mayor valor de contaminación y también una mayor proporción de muestras contaminadas. La frecuencia media de MN fue significativamente mayor en los trabajadores expuestos en comparación con los controles. No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de MN entre los dos hospitales. El análisis de los factores de confusión mostró que la edad es una variable significativa en la frecuencia MN ocurrencia. Posteriormente, este mismo grupo investigó los efectos genotóxicos en trabajadores ocupacionalmente expuestos a citostáticos (N = 46), en comparación con un grupo de trabajadores no expuestos (control) (N = 46) en dos hospitales portugueses, mediante el Ensayo Cometa Alcalino. La contaminación de las superficies fue el marcador

de exposición evaluado, mientras que el biomarcador de efecto fue el daño al ADN (Ensayo Cometa Alcalino en linfocitos de sangre periférica). En cuanto a la evaluación de la exposición, hubo 121 (37%) muestras positivas de un total de 327 muestras analizadas de ambos hospitales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin exposición, con respecto al daño del ADN y daño oxidativo al ADN, pero el grupo expuesto mostró valores más altos. Aunque en dicho estudio los resultados no fueron estadísticamente significativos en cuanto a la exposición ocupacional a los fármacos antineoplásicos y el daño genético evaluado por el Ensayo Cometa; sin embargo, los autores recomendaron que comportamientos de riesgo fuesen vigilados, en los profesionales de la salud, a fin de garantizar que se apliquen medidas de seguridad y que se utilicen correctamente los dispositivos de protección individual (Ladeira et al., 2015).

En los hospitales iraníes existía preocupación por la salud ocupacional de los trabajadores que manipulaban sustancias peligrosas. Existen varios estudios cuyos resultados justifican dicha preocupación. La genotoxicidad inducida por agentes antineoplásicos en el personal del Complejo Hospitalario Imam Khomeini fue determinada mediante el Ensayo de MN, con bloqueo de la citocinesis, y el Ensayo de Intercambio de Cromátidas Hermanas (ICH). La muestra consistió en 71 enfermeras en el Departamento de Oncología y 10 personas del área de la farmacia que manipulaban y preparaban las mezclas. Los resultados se compararon con los de 74 enfermeras emparejadas por edad y sexo no expuestas a ningún agente antineoplásico. No hubo diferencias significativas entre la edad de los sujetos del estudio y el grupo control. Los resultados mostraron que la media de la frecuencia de los daños citogenéticos en términos de aberraciones cromosómicas (ruptura de cromátidas, rupturas cromosómicas, aberraciones cromosómicas totales, formación MN y ICH en los linfocitos del personal que administraba fármacos antineoplásicos fueron significativamente mayores que los del grupo testigo no expuesto. Se hizo hincapié en la formación adecuada y en los conocimientos adecuados al manipular fármacos antineoplásicos para evitar

posibles riesgos para la salud causados por agentes citostáticos (Mahmoodi et al., 2016). En 2017, en los dos principales hospitales de Irán, se realizó la estimación de la exposición ocupacional a ciclofosfamida de 32 trabajadores. Para ello, identificaron los residuos de dicho fármaco en la piel y en las superficies de trabajo mediante cromatografía gaseosa acoplada a electroforesis capilar. Dicho estudio reveló que estos trabajadores estaban en riesgo y precisaban entrenamientos sistemáticos y mecanismos de control (Azari et al., 2017).

El estudio de Tompa et al. (2016) analizó los mismos indicadores y, además, la relación de subpoblaciones de linfocitos y marcadores de activación de linfocitos. La muestra estudiada fue mayor (552 enfermeras) y se utilizaron 140 sujetos sanos pareados en edad como controles. Los resultados fueron análogos y se evidenció una mayor cantidad de linfocitos T auxiliares en sangre periférica.

El metaanálisis realizado por Villarini et al. (2016) proporcionó una metaestima del efecto genotóxico de la exposición a antineoplásicos. Se recuperaron 24 estudios, publicados entre 1988 y 2015, que emplearon el Ensayo de MN en linfocitos de sangre periférica en trabajadores de salud, ocupacionalmente expuestos a antineoplásicos. En 15 de los 24 estudios (62,5%), el aumento de las frecuencias MN se reconocieron en los sujetos expuestos en comparación con los controles. Además, se confirmó una asociación entre la exposición ocupacional y los efectos citogenéticos con una metaestima general de 1,67 (IC del 95%: 1,41-1,98). En 16 de los 24 estudios (66,6%) se empleó al menos otro biomarcador de genotoxicidad. Otros estudios se centraron en los criterios de genotoxicidad, como los ICH (3 estudios), las aberraciones cromosómicas (6 estudios) o el daño primario del ADN investigado por el Ensayo Cometa (7 estudios) (Villarini et al., 2016). Este estudio se considera valioso ya que resalta la utilidad de los ensayos citogenéticos en el monitoreo de ambiental y la importancia del empleo de varios biomarcadores de genotoxicidad simultáneos.

Una de las limitaciones del estudio que se presenta, fue el tamaño de la muestra, que se consideró pequeño, aunque era el máximo posible ya que

todos los enfermeros, que laboraban administrando mezclas citostáticas a pacientes hospitalizados, consintieron en participar. Por ello, se propone extender el estudio a los servicios de Oncología en varios hospitales del país. Otra limitación, fue que solo se evaluó un biomarcador de efecto, daño al ADN a nivel cromosómico, en el futuro se prevé incorporar el daño primario al ADN medido por Ensayo Cometa.

CONCLUSIONES

La frecuencia de micronúcleos es un biomarcador útil para evaluar el daño al ADN asociado con la administración de medicamentos antineoplásicos. El análisis de percepción de riesgo (RISKPERCEP) en el personal ocupacionalmente complementa el monitoreo de seguridad ocupacional.

CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras declaran no poseer conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a Sherritt International Supplied por el equipamiento y donaciones hechas a nuestra institución. También se reconoce y agradece a los enfermeros y enfermeras del instituto por su participación unánime en el presente estudio, así como a los trabajadores de las áreas administrativas que participaron como controles negativos.

REFERENCIAS

Arul P (2017) Application of liquid-based cytology preparation in micronucleus assay of exfoliated buccal epithelial cells in road construction workers. *Indian J Dent Res* 28(4): 413-417.

Azari M, Panahi D, Akbari ME, Mirzaei HR, Rezvani HR, Zendehtdel R, Mehrabi Y, Bayatian M (2017) Environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide drug in two Iranian hospitals. *Iran J Cancer Prev* 10(1).

Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, Burgaz S, Holland N, Kirsh-Volders M, Knasmueller S, Zeiger E (2011) The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN XL): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat Res Rev Mutat Res* 728(3): 88-97.

Burgaz S, Karahalil B, Canli Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RB, Bos R-Hüttner E (2002) Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anti-neoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol* 21(3): 129-135.

Cajaraville G, Tamés MJ (2002) Guía de manejo de medicamentos citostáticos. San Sebastián, Spain: Saned.

Camacaro P, Ferrigno J (2000) Factores de riesgo laboral psicosociales. Universidad Central, Venezuela. <https://www.monografias.com/trabajos-pdf/factores-riesgo-psicosociales/factores-riesgo-psicosociales2.shtml>. [Consultado Julio 2, 2018].

Carbonell-Siam A, Torres-Valle A (2010) Evaluación de percepción de riesgo ocupacional. *Ing Mec* 13(3): 18-25.

El-Ebiary AA, Abuefadl AA, Sarhan NI (2011) Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol* 33(3): 196-201.

Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Kaymak C, Ozcagli E (2009) Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anaesthetic gases or antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health* 51(3): 283-286.

Kitamura T, Qian B-Z, Pollard JW (2015) Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 15(2): 73-86.

Ladeira C, Viegas S, Pádua M, Carolino E, Gomes MC, Brito M (2015) Relation between DNA damage measured by comet assay and OGG1 Ser326Cys polymorphism in antineoplastic drugs biomonitoring. *AIMS Genetics* 2(3): 204-218.

Ladeira C, Viegas S, Pádua M, Gomes M, Carolino E, Gomes M, Brito M (2014) Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. *J Toxicol Environ Health Part A* 77(14-16): 879-887.

Mahmoodi M, Soleyman-Jahi S, Zendehtdel K, Mozdarani H, Azimi C, Farzanfar F, Safari Z, Mohagheghi MA, Khaleghian M, Divsalar K (2016) Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. *Drug Chem Toxicol* 40(2): 235-240.

Malinowsky K, Wolff C, Gündisch S, Berg D, Becker K (2011) Targeted therapies in cancer-challenges and chances offered by newly developed techniques for protein analysis in clinical tissues. *J Cancer* 2: 26-35.

Milla Cotos OM, Palomino Horna WR (2002) Niveles de colinesterasa sérica en agricultores de la localidad de Carapongo (Perú) y determinación de residuos de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa en frutas y hortalizas cultivadas. Tesis en opción al título de Químico Farmacéutico, Universidad Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, Bonfiglioli R, Villarini M, Appolloni M, Carrieri M, Sabatini L, Dominici L, Stronati L (2015) Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. *Int Arch Occup Environ Health* 88(6): 683-695.

Musak L, Smerhovsky Z, Halasova E, Osina O, Letkova L, Vodickova L, Polakova V, Buchancova J, Hemminki K,

- Vodicka P (2013) Chromosomal damage among medical staff occupationally exposed to volatile anesthetics, antineoplastic drugs, and formaldehyde. *Scand J Work Environ Health* 39(6): 618–630.
- Pell del Río SM, Lorenzo Ruiz A, Torres-Valle A (2017) Determination of risk perception of the population about hazardous chemicals. *Rev Cub Salud Pública* 43(2): 139–148.
- Purnami S, Nurhayati S, Syaifudin M, Ramadhani D (2017) Biological dosimetry using micronucleus assay in simulated partial-body exposure to ionizing radiation. *Atom Indones* 43(2): 75–80.
- Rekhadevi P, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman M, Grover P (2007) Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 22(6): 395–401.
- Rodríguez-Montero HM, Argote-Pelegrino E, Moya-Álvarez M, Álvarez-Pérez L, Torres-Valle A, Cuétara-Lugo EB (2016a) Estimación de la percepción de riesgo en el manejo de citostáticos en el Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba. *Rev Argent Bios* 4(4): 68–81.
- Rodríguez-Montero HM, Argote-Pelegrino E, Díaz-Curbelo A, Cuétara-Lugo EB (2016b) Genotoxicity biomarkers for monitoring occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Pharm Pharmacogn Res* 4(3): 122–133.
- Sannino A, Romeo S, Scarfi MR, Massa R, d'Angelo R, Petrillo A, Cerciello V, Fusco R, Zeni O (2017) Exposure assessment and biomonitoring of workers in magnetic resonance environment: an exploratory study. *Front Public Health* 5: 344.
- Savage P, Mahmoud S (2015) Development and economic trends in cancer therapeutic drugs: a 5-year update 2010–2014. *Br J Cancer* 112(6): 1037–1041.
- Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M (2009) Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc* 4(6): 825–837.
- Tompa A, Biró A, Jakab M (2016) Genotoxic monitoring of nurses handling cytotoxic drugs. *Asia Pac J Oncol Nurs* 3(4): 365–369.
- Torres-Valle A (2011) Manual de usuario RISKPERCEP. La Habana, Cuba, pp. 36.
- Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M (2016) Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 770: 35–45.
- Zhang J, Bao J, Wang R, Geng Z, Chen Y, Liu X, Xie Y, Jiang L, Deng Y, Liu G (2016) A multicenter study of biological effects assessment of pharmacy workers occupationally exposed to antineoplastic drugs in Pharmacy Intravenous Admixture Services. *J Hazard Mater* 315: 86–92.

AUTHOR CONTRIBUTION:

Contribution	Rodríguez Montero HM	Reyes Reyes E	Escalante Leyva T	Correa Águila R	Torres Valle A	Cuétara-Lugo EB
Concepts or ideas	x					x
Design	x					x
Definition of intellectual content	x					x
Literature search		x	x			
Experimental studies		x	x			
Data acquisition		x	x			
Data analysis	x			x	x	x
Statistical analysis				x	x	
Manuscript preparation	x			x		x
Manuscript editing	x					
Manuscript review	x	x	x	x	x	x

Citation Format: Rodríguez Montero HM, Reyes Reyes E, Escalante Leyva T, Correa Águila R, Torres Valle A, Cuétara-Lugo EB (2018) Monitoreo de seguridad ocupacional en el manejo de citostáticos [Biosafety of cytostatic drug handling]. *J Pharm Pharmacogn Res* 6(6): 433–447.