

MANEJO DE CITOTOXICOS/CITOSTÁTICOS

Los fármacos 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.

Su uso se inició en 1943 tras la observación de aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza durante la segunda guerra mundial, lo que propició la utilización de mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

A los riesgos ya reconocidos de irritación de piel y mucosas por aplicación directa, se ha puesto en evidencia la posibilidad de riesgos para la salud en casos de exposición crónica y en pequeñas cantidades a algunos de estos fármacos, en personal que los manipula por el hecho de producir aerosoles, como puso en evidencia el estudio del año 79 de Falk y col. Acerca de la acción mutágena en la orina de las enfermeras que administraban productos citostáticos.

Se entiende por MANEJO DE CITOSTÁTICOS el siguiente conjunto de operaciones:

1. Preparación de una dosis a partir de una presentación comercial
2. Administración al paciente de tal dosis
- 3.-Recogida / Eliminación de residuos procedentes de las actuaciones antedichas
4. Eliminación de excretas de pacientes en tratamiento con citostáticos
5. Cualquier actuación que implique un contacto potencial con el medicamento

Así, el término MANIPULADOR DE CITOSTÁTICOS se aplicaría al personal que realice cualquiera de las actividades mencionadas anteriormente, así como el encargado de la recepción, transporte y almacenamiento de este tipo de medicamentos.

El presente protocolo, se basa en los conocimientos científicos actuales así como en los productos citostáticos conocidos hasta la fecha, y debido a los avances importantes en este campo, futuras aportaciones no pueden ser tenidas en cuenta en el momento actual.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS

‡ Citostáticos: Se pueden definir como aquellas sustancias capaces 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 sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas.

Los fármacos citostáticos no se encuentran, bajo la reglamentación de carcinógenos regulados en la *Directiva 9013941CEE de 28 de junio* sobre protección de los trabajadores/as contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, transpuesta a la legislación española en el *Real Decreto 665/1997 de 12 de mayo*, dado que en la definición de agentes carcinógenos que se hace en estos textos se remite a la normativa relativa a clasificación, envasado y etiquetado de sustancias y preparados peligrosos, que excluye expresamente los medicamentos de uso humano y veterinario. (*Real Decreto 1078/93 de 12 de julio* y *Real Decreto 363/1995 del 10 de marzo*).

‡ **Mutagénico** : Agente físico o químico que induce o incrementa mutaciones genéticas.

Se entiende por mutación el cambio permanente en la cantidad o en la estructura de material genético de un organismo que produce un cambio de las características del fenotipo de dicho organismo. Las alteraciones pueden afectar a un solo gen, a un conjunto de genes o a un cromosoma entero.

‡ **Genotóxico**: Perjudicial para el DNA, pertenecen los agentes como radiaciones o sustancias químicas que rompen el DNA, pudiendo causar mutaciones o cáncer.

‡ **Tóxico para la reproducción**: Las sustancias o preparados que, por inhalación, ingestión o penetración cutánea, puedan producir efectos negativos no hereditarios en las descendencias, o aumentar la frecuencia de estos, o afectar de forma negativa a la función o a la capacidad reproductora, (el RD 363/95, de 10 de marzo, reglamento sobre notificación de sustancias nuevas, y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, que modifica la Reglamentación de sustancias introduce el término tóxico para la reproducción).

‡ **Carcinógeno**: Sustancias y preparados que por inhalación, ingestión o penetración cutánea, pueden producir cáncer o aumentar su frecuencia.

Algunos de los agentes citostáticos están considerados como carcinógenos según la clasificación de la IARC (International Agency for Research on Cancer) que determina el riesgo carcinógeno de las sustancias químicas en humanos y que comprende las siguientes categorías:

Grupo 1. "El agente es carcinogénico a humanos".

Grupo 2A. "El agente es probablemente carcinogénico a humanos".

Grupo 2B. "El agente es posiblemente carcinogénico a humanos"

⚔ Fuentes de exposición y usos

Se usan principalmente para el tratamiento de procesos oncológicos, los trabajadores pueden estar expuestos durante la fabricación, preparación, distribución o transporte interno, administración o eliminación de los residuos.

Son trabajadores de riesgo:

- Profesionales sanitarios involucrados en el proceso de preparación, distribución a los servicios y administración de estos medicamentos en los centros sanitarios (farmacéuticos, médicos, técnicos de farmacia, ATS/DUE, celadores)
- Personas que trabajan en los laboratorios en los que se realiza su síntesis y producción (farmacéuticos, químicos,.....)
- Personal encargado de la recogida de residuos y limpieza.

⚔ Vías de penetración

a) *Inhalación de los aerosoles y microgotas* que se desprenden durante la preparación de las soluciones de citostáticos y durante su administración, o por rotura de ampollas, al purgar el sistema, etc.

b) Por *contacto directo*, por penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas.

c) Por *vía oral*: ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados. Es la vía menos frecuente.

d) Por *vía parenteral*: Introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

⚔ Vías de eliminación.

La mayoría de los medicamentos citostáticos y sus metabolitos son eliminados del organismo por excreción renal o heces. Algunos son también excretados en saliva y sudor.

La presencia de medicamentos citostáticos en las excretas puede prolongarse tras su administración por un periodo que oscila entre 48 h. y 7 días.

Por ser potencialmente tóxicas las excretas de estos pacientes deberán ser manipuladas con precaución y se eliminarán diluidas en gran cantidad de agua. Deberán ser consideradas peligrosas al menos 48 h. después de finalizar el tratamiento.

Medicamentos que requieren alargar el periodo de precaución para el manejo de excretas tras la quimioterapia (Periodo de precaución una vez finalizada la administración)

Citostático	Orina	Heces
Bleomicina	3 días	
Carmustina	4 días	
Cisplatino	7 días	
Ciclofosfamida	3 días	5 días
Dactinomicina	5 días	
Daunorubicina	6 días	7 días
Doxorubicina	6 días	7 días
Epirubicina	3 días	
Etopósido	3 días	5 días
Fludarabina	3 días	
Idarubicina	3 días	2 días
Melfalán	2 días	7 días
Mercaptopurina	2 días	5 días
Metotrexate	3 días	7 días
Mitoxantrona	6 días	7 días
Oxaliplatino	3 días	
Paclitaxel	3 días	3 días
Procarbazina	3 días	
Tenipósido	3 días	
Tiotepa	3 días	
Alcaloides de la Vinca	4 días	7 días

⚔ Efectos sobre la salud

Las acciones tóxicas de éstos fármacos incluyen:

1. Teratogénesis
1. Citostático
2. Carcinogénica
4. Mutagénica
- 5.-Alteración corneal
6. Cardiotóxica
7. Hepatotóxica
8. Nefrotóxica
9. Hemorrágica
10. Vesicante
11. Irritante de piel y mucosas
12. Emetizante
13. Hematológica.

Esto no quiere decir que todos produzcan estas reacciones, sino que unos producen unas y otros producen otras, pudiendo algunos tener varios de los efectos mencionados. La mayor parte de los mismos han sido estudiados en enfermos sometidos a estos tratamientos pero constituyen un indicador del potencial riesgo que supone su absorción sistémica para el trabajador que las manipula. Estudios relativamente recientes indican la posibilidad de riesgos por exposición crónica a estos agentes en pequeñas cantidades.

Para el trabajador que manipula estas sustancias las acciones pueden ser de tipo:

- a) Irritativo
- b) Tóxico
- c) Alérgico

La toxicidad más manifiesta para quienes preparan estos medicamentos en soluciones inyectables son las CUTÁNEAS o MUCOSAS).Tienen especial relevancia las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de anafilaxia sistémica.

También han sido descritas las debidas a inhalación de aerosoles de tales productos, afectando al tracto respiratorio En este sentido, se ha demostrado la presencia de fluoruracilo en el aire de las salas en las que se prepara este compuesto. La pentamidina puede inducir broncoespasmo. La ribavirina puede provocar irritación del tracto respiratorio.

Es fundamental la formación adecuada de los trabajadores que administren estos productos y la adopción de las medidas de protección pertinentes.

◀ **No deben manejar estos medicamentos:**

- ☒ Mujeres gestantes.
- ☒ Mujeres en periodo de puerperio y lactancia materna.
- ☒ Mujeres que deseen quedarse embarazadas.
- ☒ Trabajadores previamente tratados con estos fármacos o inmunosupresores.
- ☒ Trabajadores previamente tratados con radioterapia.
- ☒ Personas que trabajen con radiaciones ionizantes,(el personal que trabaja regularmente con citostáticos no debe ser expuesto a radiaciones ionizantes que excedan los 15 m.s.v. por año) Se valorará al personal que haya trabajado en radiología.
- ☒ Personal considerado de alto riesgo: con antecedentes de abortos o malformaciones congénitas.
- ☒ Personal del que se sospeche daño genético.
- ☒ Personas con antecedentes de alergias a medicamentos citostáticos.

EVALUACIÓN DEL RIESGO

Los posibles riesgos laborales de los agentes citostáticos deben ser evaluados, si no es posible su eliminación y adoptar las medidas necesarias para su minimización.

Los métodos analíticos cuantitativos, de control ambiental y control biológico tienen, en este caso, limitaciones, por lo que con independencia de su empleo, la evaluación debería incluir la revisión de los métodos y condiciones de trabajo.

CONTROL AMBIENTAL

En situaciones de posible riesgo higiénico es práctica habitual las realizaciones de muestreos ambientales personales para valorar el riesgo como método de evaluación específica de riesgos vinculada o no, según los casos, al control biológico.

En este caso la realización de Control ambiental no será una técnica de evaluación abordable sistemáticamente por cuanto:

- No existen valores de referencia para comparar los datos.
- No existen con carácter general métodos reglados para definir las técnicas de muestreo y análisis.
- - En la exposición al riesgo existe significativa posibilidad de penetración vía dérmica, parenteral y digestiva, incluso de carácter incidental.

Las posibles mediciones de concentraciones ambientales serán útiles para realizar comparaciones entre diversas situaciones, determinar la eficacia de cabinas, evidenciar la presencia de agentes y controlar la difusión de agentes a otras zonas.

Como metodología de toma de muestra y análisis la referencia a considerar en la actualidad serían los métodos de la Occupational Safety & Health Administration (OSHA Chemical Sampling).

CRITERIOS DE INFORMACIÓN SOBRE LOS RIESGOS

Se instará, si fuera necesario, a los responsables directos de la persona que se incorpora al puesto con exposición a citostáticos para que realice la formación y el entrenamiento adecuado de la misma, hasta obtener una garantía de manejo seguro de dichos fármacos.

‡ Al trabajador expuesto

Debe darse formación suficiente y adecuada e información precisa basada en todos los datos disponibles, en particular en forma de instrucciones, en relación con:

- ☞ Los riesgos potenciales para la salud, incluidos los riesgos adicionales debidos al consumo de tabaco y a posibles efectos sobre el feto.

- ☞ Las precauciones que se deberán tomar para prevenir la exposición.

- ☞ Las disposiciones en materia de higiene personal.

- ☞ La utilización y empleo de equipos y ropa de protección.

- ☞ Las consecuencias de la selección, de la utilización y del empleo de equipos y ropa de protección.

- ☞ Las medidas que deberán adoptar los trabajadores, en particular el personal de intervención, en caso de incidente y para la prevención de incidentes.

- ☞ Las instalaciones y sus recipientes anexos que contengan agentes citostáticos.

Los trabajadores tendrán acceso a la información contenida en la documentación relativa a: evaluaciones, historiales, etc. cuando dicha información les concierna a ellos mismos.

En términos generales, los representantes de los trabajadores o, en su defecto, los propios trabajadores tendrán acceso a cualquier información colectiva anónima.

Asimismo los representantes de los trabajadores y los trabajadores afectados deberán ser informados de las causas que hayan dado lugar a las exposiciones accidentales y a las exposiciones no regulares, así como de las medidas adoptadas o que se deban adoptar para solucionar la situación(artículo 36 de la Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales).

DATOS A REMITIR A LAS ADMINISTRACIONES SANITARIAS

Se encuentran contenidos en el documento del Conjunto mínimo de datos que los Servicios de Prevención deben remitir a las administraciones sanitarias, aprobado por la Comisión de Salud Pública el 17 de diciembre de 1998, y que consta de:

- Datos generales del centro de trabajo
- Datos sobre la exposición laboral
- Datos sobre los daños derivados del trabajo.

Además se deberían guardar los historiales médicos 40 años después de terminada la exposición.

PRESCRIPCIÓN

⚙ Criterios de selección.

- ☞ Son preferibles los viales frente a las ampollas.
- ☞ Las presentaciones en solución para uso inmediato frente a los liofilizados. Tienen mayor seguridad en su manipulación al reducir los riesgos de formación de aerosoles y presentan menos requerimientos de manipulación.
- ☞ Las presentaciones con envase a prueba de rotura, desechar envases de cristal.

- ☞ Seleccionar aquellas presentaciones en las que el sellado del vial tras la punción sea más eficiente, ya que en el caso de que este sellado sea incompleto el riesgo de contaminación ambiental aumenta al retirar la aguja.
- ☞ Considerar la velocidad de disolución de los liofilizados y la presión diferencial del vial con respecto a la atmosférica.
- ☞ Diseño y tamaño de los viales en relación con su contenido. Si se aumenta la dificultad se facilita la realización de maniobras que facilitan la contaminación ambiental.
- ☞ Los envases deben diseñarse y utilizarse para contener únicamente productos citostáticos
- ☞ Resistencia mecánica a los golpes y a la presión
- ☞ Posibilidad de contener los derrames que se produzcan desde el envase primario
- ☞ Perfecta identificación de la preparación. La etiqueta debe contener información básica acerca de la identificación del paciente, contenido (solución intravenosa, medicamento, dosis), preparación (fecha y hora), condiciones de conservación y caducidad, y administración (fecha, vía, duración).
- ☞ Color opaco si son posibles las fotodescomposiciones

RECEPCION DE PREPARADOS, ALMACENAMIENTO Y CONSERVACION.

Recepción.

- ☞ La recepción debe realizarse en sitio único y controlado, por personal con conocimiento del producto que maneja.
- ☞ Los fabricantes deben garantizar que el envío se realiza en las condiciones adecuadas para evitar contaminaciones y accidentes, así como una conservación adecuada.
- ☞ Se utilizarán guantes para la manipulación.

☞ En el caso de detectarse algún recipiente con rotura o humedecido, se aplicará el tratamiento de derrames, por lo tanto debe disponerse del equipo de tratamiento.

☞ Almacenamiento:

☞ En área específica y debidamente identificada.

☞ Sería conveniente su almacenamiento en zona independiente.

☞ En zonas de poco movimiento y con diseño para evitar las roturas por caídas.

☞ Protegidos de la luz si son fotosensibles y en nevera si son termolábiles.

☞ Conocimiento por parte del personal de las medidas a tomar en caso de rotura (ver punto correspondiente).

- *En caso de utilización en **Atención Primaria:***

☞ Se conservará en frigorífico en los mismos envases utilizados para el transporte, convenientemente rotulados, hasta el momento de su administración. La medicación vendrá precargada y lista para su administración sin necesidad de ninguna manipulación. Se recomienda que el almacenamiento sea en una zona independiente.

☞ Conocimiento por parte del personal de las medidas a tomar en caso de rotura (ver punto correspondiente).

☞ Conservación: Para asegurar la estabilidad de la medicación se seguirán las recomendaciones que establezca el Servicio hospitalario que lo suministre.

PREPARACION Y TRANSPORTE

Se puede definir el proceso de preparación de citostáticos como el proceso en el que a partir del producto que se recibe del laboratorio fabricante se obtiene la disolución, preparación o mezcla de citostáticos en las condiciones adecuadas para su administración al paciente. Es en este proceso donde se encuentran los mayores riesgos de inhalación del producto.

Se recomienda la centralización de la preparación de medicamentos citostáticos en los servicios de farmacia de hospitales con el fin de garantizar, en general, una mayor seguridad para el trabajador y el medio ambiente, así como una mejora en la calidad seguridad tanto en la preparación del producto como para el paciente.

✚ Area de preparación

La aparición de técnicas analíticas sensibles ha permitido detectar contaminación por citostáticos en diversas zonas de las áreas de preparación y administración: manillas de puertas, teléfonos, teclados... También se han realizado estudios que detectan presencia de contaminación externa en una parte de los viales o ampollas suministrados por la industria farmacéutica; dicha contaminación añade un riesgo potencial no solo para el personal que realiza la preparación sino también para el personal encargado de almacenamiento.

Se están estudiando sistemas cerrados que eviten el riesgo de liberar aerosoles y vapores, el más utilizado es el sistema PhaSeal.

El área de preparación de medicamentos citostáticos debe reunir una serie de características mínimas, tales como:

- ☞ Área o zona aislada físicamente del resto del servicio en la que no se realicen otras operaciones.
- ☞ Sin recirculación de aire ni aire acondicionado ambiental
- ☞ Habitación separada con presión negativa

- ☞ Campana de flujo laminar vertical.
- ☞ Acceso limitado solamente al personal autorizado
- ☞ El suelo del recinto donde se encuentra ubicada la cabina no se barrerá y se limpiará con una fregona de uso exclusivo y lejía.

✚ Protección ambiental

La preparación de mezclas de agentes citostáticos deben realizarse en cabina de seguridad biológica, dotada de un sistema de impulsión de aire filtrado que consigue que la zona de trabajo esté protegida y por tanto el trabajador. Dentro de ellas se descartan las de flujo laminar horizontal, que enviarían el aire hacía el lugar de trabajo y se muestran más útiles las de flujo laminar vertical, que impulsan el aire desde la parte superior a la superficie de trabajo y lo aspiran por rejillas u orificios.

La mayoría de los autores aconsejan cabinas de Clase IIB o las de clase III, *evitando su ubicación en:*

- ✓ Zonas de paso de personal.
- ✓ Zonas de influencia de sistemas de renovación- acondicionamiento de aire.
- ✓ Zonas próximas a puertas y/o ventanas.

✎ Se recomienda que conste de dos zonas diferenciadas, conectadas entre sí por una zona de paso:

- ☞ *Una antesala* destinada al almacenamiento y acondicionamiento del material.
- ☞ *Zona de paso* que actúe de barrera frente a la contaminación. En esta zona el personal debe colocarse el equipo de protección para entrar a la zona de preparación y retirárselo cuando salga de la zona de preparación.
- ☞ Las dos puertas de la zona de paso deben tener un mecanismo que evite su apertura simultánea.

✎ Zona de preparación en la que se tendrá en cuenta las siguientes condiciones:

- ☞ Tener el menor número posible de armarios o estanterías y siempre serán sistemas cerrados.
- ☞ Las baldas y encimeras dejarán un espacio libre desde la pared de 10-30 cm
- ☞ Las puertas de comunicación no deben ser abiertas durante el proceso de preparación.
- ☞ Las superficies (paredes, suelos, techos, superficies de trabajo)serán sin aristas, de materiales lisos, no porosos y deben permitir su lavado con agua abundante.
- ☞ El aire debe ser tratado por circuitos independientes y someterse a presión negativa para minimizar el riesgo de contaminación del entorno y la formación de aerosoles. Algunos autores recomiendan presión positiva en la antesala y zona de paso para mantener la asepsia y presión negativa en la zona de preparación.

✎ Transporte

Cuanto menor sea el recorrido de los preparados, menores son los riesgos de errores y de incidentes.

- ☞ Deberá realizarse de forma que se eviten roturas o derrames.
- ☞ El transporte debe realizarse en recipientes de vidrio o plástico resistentes, cerrados herméticamente e identificados convenientemente. Estos a su vez se transportarán introducidos en un contenedor estanco que contenga material absorbente por si existiese alguna fuga y etiquetado junto con la señal de " peligro citostático".

✎ Las condiciones que debe reunir un recipiente adecuado serán:

- ☞ Los envases deben diseñarse y utilizarse para contener únicamente productos citostáticos.

- ☞ Deben tener resistencia mecánica a los golpes y a la presión.
- ☞ Posibilidad de contener los derrames que se produzcan desde el envase primario.
- ☞ Identificación de la preparación: fecha y hora de la preparación, contenido, identificación del paciente, condiciones de conservación y caducidad y administración(fecha y vía).
- ☞ Color opaco si son posibles las fotodescomposiciones.
- ☞ Aislante térmico para mantener la temperatura.
- ☞ El personal encargado del transporte deberá conocer las medidas que debe llevar a cabo en caso de que se produzca un accidente.

NORMAS EN EL AREA DE TRABAJO.

- ☞ El personal deberá tener conocimiento de los riesgos asociados y las precauciones que ha de tomar para minimizar estos riesgos.
- ☞ No se permitirá comer, beber, masticar chicle, fumar ni almacenar alimentos.
- ☞ No se utilizará maquillaje en la cara, ojos, pintalabios, esmalte de uñas, laca de pelo u otros productos cosméticos ya que pueden ser fuente de una exposición prolongada en caso de contaminación. Asimismo durante el trabajo debe evitarse el contacto de los guantes con áreas susceptibles de ser contaminadas y en particular el contacto con la cara.
- ☞ Se retiraran anillos, pulseras, reloj, etc.

 **En caso de administración en Atención Primaria** se tendrá en cuenta:

- ☞ La administración se realizará en el Centro de Salud.
- ☞ La habitación en la que se administre estará destinada exclusivamente a tareas asistenciales.

- ☞ Durante la aplicación no se utilizará para ninguna otra actividad.
- ☞ No comer, beber, fumar, masticar chicle, etc.
- ☞ En la habitación solo permanecerá el paciente y la persona o personas estrictamente necesarias para la realización de la técnica. Si alguna persona debe aprender la técnica, se colocará los mismos materiales de protección que quien lo realiza pero se mantendrá a una distancia prudencial del foco de contaminación química, vigilando siempre no colocarse en la dirección de las posibles salpicaduras o aerosoles.
- ☞ Tras la aplicación se realizará una limpieza según el procedimiento descrito posteriormente seguido de 10 minutos de ventilación natural o 15 minutos de ventilación artificial con la habitación sin ninguna otra actividad y con la puerta cerrada.

MATERIAL DE PROTECCIÓN

☞ Guantes :

- ☞ *Ningún material es completamente impermeable a todos los citostáticos*". La permeabilidad del guante depende del tipo de medicamento, tiempo de contacto y del grosor, material e integridad del guante.
- ☞ Se utilizarán ante cualquier contacto con citostáticos.
- ☞ Deben lavarse las manos con agua y jabón antes de ponerse los guantes e inmediatamente después de quitárselos.
- ☞ Se deben utilizar guantes estériles quirúrgicos de látex o sustitutivo del latex, con una concentración baja en proteínas, menos de 30 mg/g de guante para evitar posibles alergias.
- ☞ No se deben utilizar guantes de cloruro de polivinilo, puesto que son permeables a ciertos preparados.
- ☞ Se desaconseja la utilización de guantes con talco ya que pueden atraer partículas de citostáticos.

☞ Los guantes deberán cambiarse aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con citostáticos, e inmediatamente cuando se contaminen con algún citostático, cuando se rompan o al finalizar la sesión de trabajo.

☞ Hay que emplear doble guante o guantes de máximo grosor 0,45 mm en los dedos y 0,27 mm en la palma de la mano, especialmente para la limpieza de superficies, materiales y envases que contengan residuos y, especialmente, cuando hay riesgo de exposición por derrames. Se comprobará previamente la permeabilidad.

☞ Si se usa doble guante se pondrá primero un guante por debajo de la manga de la bata y por encima de ésta el otro guante. Llegado el momento de retirarlos se hará, en orden inverso, según la posición en que los encontremos (guante-bata-guante).

Se utilizarán siempre guantes en:

☞ La preparación de mezclas intravenosas de medicamentos citostáticos.

☞ La manipulación de excretas de enfermos que recibirán tratamiento citostático.

☞ La manipulación de los contenedores de residuos.

☞ La preparación y reenvasado de dosis orales de medicamentos citostáticos.

☞ Tratamiento de derrames.

☞ Bata:

El personal que manipula medicamentos citostáticos ha de usar bata con las siguientes características:

☞ Desechable, con abertura en la parte de detrás, mangas largas y puños elásticos ajustados, impermeable en la parte delantera y en las mangas.

☞ No deben desprender hilos o partículas.

☞ Se cambiará inmediatamente si existe exposición.

☞ No deben usarse fuera del área de preparación.

🔧 Gorro

- ☞ Todo el personal que trabaje en el área utilizará gorro desechable.
- ☞ El gorro debe colocarse antes que la bata.

🔧 Mascarilla

- ☞ "*Las mascarillas quirúrgicas no protegen frente a aerosoles citostáticos*" por lo tanto se utilizarán mascarillas de protección respiratoria FFP3 (EN 149: 2001)
- ☞ En general, utilizará mascarilla todo el personal que trabaje en el área de flujo laminar. Si se trabaja en una cabina de seguridad biológica no es imprescindible utilizar mascarilla de protección respiratoria.
- ☞ Adaptadores buconasales equipados con filtros adecuados para retener contaminantes en la forma en que puedan presentarse(polvos, aerosoles...) para actuaciones ante exposiciones accidentales.

🔧 Gafas

- ☞ La acción sobre las mucosas hace necesario la utilización de gafas de protección ocular con protectores laterales.
- ☞ No es necesario su uso cuando se trabaja en cabina de flujo vertical.

🔧 Calzas o calzado específico para la sala de preparación

- ☞ Con su uso se limita la "salida" de posible contaminación hacia zonas exteriores
- ☞ En el caso de que se utilice calzado específico éste debe ser lavable y esterilizable, y deberá establecerse una sistemática de limpieza periódica.

🔧 Otros aspectos de Seguridad

- ☞ Se recomienda la existencia de una *toma de agua* inmediatamente próxima a la zona de trabajo para ser utilizada en casos de contactos accidentales con la piel.

☞ Frente a posibles accidentes también se recomienda la instalación de una *fuenta lavaojos* ubicada próxima a la zona de manipulación y se accionará mediante pedal y/o manivela de tamaño y posición tales que faciliten su accionamiento.

☞ Ser extremadamente cuidadoso a lo largo de todo el proceso porque los medios de protección sólo serán eficaces si se utilizan las técnicas correctamente.

☞ Debe evitarse la formación de aerosoles así como el contacto directo con el fármaco.

‡ NORMAS DE LIMPIEZA

☞ **Nunca se barrerá.**

☞ El suelo se limpiará diariamente pasando una fregona, con un detergente desinfectante (como los usados en quirófano) o con lejía.

☞ **La fregona será exclusiva.**

☞ Los lugares de apoyo se limpiarán diariamente con una bayeta única.

☞ La limpieza de las paredes se hará semanalmente con agua y jabón.

☞ El material de limpieza se considerará exclusivo para el área de preparación y se desechará terminada la limpieza como si estuviera contaminado.

☞ Para llevar a cabo la limpieza se utilizarán siempre trapos húmedos.

☞ Nunca se emplearán limpiadores en forma de spray, ni se verterán directamente líquidos sobre las superficies.

☞ El personal que lleva a cabo la limpieza de la sala de preparación estará debidamente entrenado e irá provisto de material de protección.

TRABAJO EN LA CABINA DE SEGURIDAD BIOLÓGICA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL

Antes de la utilización de la cabina de seguridad biológica deben tenerse en cuenta una serie de recomendaciones:

⚙ Normas generales de limpieza y desinfección de la cabina de seguridad biológica

- ☞ El ventilador de la cabina estará funcionando.
- ☞ Se deben utilizar tejidos estériles de un solo uso, que no cedan partículas ni fibras, ligeramente humedecidos con solución desinfectante (alcohol 70°).
- ☞ Se efectuará una limpieza con agua jabonosa y seguidamente se aplicará un desinfectante (alcohol 70°):
 - ☞ Para efectuar la limpieza no se debe verter agua ni otros líquidos directamente en la zona de trabajo, sino limpiar con la ayuda de trapos húmedos
 - ☞ Con una gasa estéril y guantes se realizará el arrastre siguiendo el sentido del flujo del aire y desde las áreas de menor a mayor contaminación. Primeramente, las paredes laterales de arriba hacia abajo y posteriormente la superficie de trabajo desde el fondo al exterior.
 - ☞ La limpieza y desinfección deberá realizarse en los siguientes casos:
 - Antes de comenzar cualquier trabajo en la cabina.
 - Una vez finalizado el trabajo en la cabina.
 - Siempre que cambie el programa de trabajo.
 - En caso de producirse derrames.
 - Antes de realizar un test de control mecánico o biológico en la zona de trabajo
- ☞ No debe mojarse el filtro HEPA mientras se limpia la cabina.

- ☞ Durante la limpieza de la zona contaminada se llevará bata protectora y guantes de látex de un solo uso.
- ☞ Todo el material utilizado en la limpieza deberá considerarse residuo contaminado.

⚡ Normas generales de trabajo en la cabina de seguridad biológica

- ☞ El personal manipulador debe conocer las características de la cabina.
- ☞ La cabina permanecerá en funcionamiento las 24 horas del día los 365 días del año. En el caso de desconectarse accidentalmente, se esperará al menos 20 minutos desde el inicio de su funcionamiento antes de realizar en ella cualquier manipulación. Se debería utilizar exclusivamente para el manejo de medicamentos citostáticos.
- ☞ Se seguirán las normas de higiene habitualmente establecidas en áreas de trabajo estériles (ausencia de joyas, prohibición de comer, beber, uso de cosméticos).
- ☞ La superficie de trabajo se cubrirá con un paño estéril por la parte de arriba absorbente y por abajo plastificado para recoger los posibles vertidos accidentales que pudieran producirse. El paño se cambiará después de cada sesión de trabajo o cuando se produzca un derrame.
- ☞ Se limpiará cuidadosamente todo el material necesario para el trabajo con solución antiséptica (alcohol 70°) antes de su introducción en la cabina.
- ☞ Dentro de la cabina solamente puede estar el material necesario para la manipulación y elaboración de citostáticos
- ☞ Todo el material estará dentro de la cabina antes de empezar el trabajo y se esperarán de 2 a 3 minutos para restablecer las condiciones de flujo.
- ☞ No ha de bloquearse la entrada o salida de aire con papel u objetos.
- ☞ No han de colocarse objetos en la parte superior de la cabina.

- ☞ No se debe trabajar ni deben colocarse objetos a menos de 8 cm de los lados y 10 cm del frente de la cabina. La manipulación debe realizarse en la zona donde existe corriente de flujo.
- ☞ Los productos a manipular deben guardar una distancia entre ellos con objeto de mantener una corriente de flujo relativa, colocándose en el centro los estériles y los no estériles en la parte más externa.
- ☞ Los movimientos de los brazos del operador, dentro y fuera de la cabina, deben ser mínimos para mantener la integridad de la presión negativa enfrente del operador.
- ☞ "Smoke split", "zona de partición de humo": se llama así a la zona de la cabina donde el aire se divide en 2 direcciones, siendo específica de cada cabina. Es recomendable trabajar dentro de esta zona para aumentar la protección del operador. Se localiza fácilmente utilizando un generador de humo. Periódicamente se debe evaluar esta zona pues variaciones en su localización pueden ser indicativas de problemas en la campana. Estas revisiones no deben sustituir a las revisiones generales de la campana.

☞ Control de calidad

- ☞ Validación de la estructura de la cabina de flujo laminar vertical (preferiblemente cada 6 meses): revisiones de la propia cabina como de los sistemas de filtración (flujo de aire, filtros HEPA, características mecánicas y eléctricas).
- ☞ Contaminación microbiológica del medio ambiente (cada 3 meses).
- ☞ Validación del proceso establecido

‡ TÉCNICA DE PREPARACIÓN:

La reconstitución de citostáticos requiere los siguientes materiales:

- ☞ Jeringas: de mayor capacidad que el volumen de líquido a inyectar con objeto de mantener siempre en el vial una presión negativa. El tamaño de las jeringas debe ser el adecuado para no ocupar más de las $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad.
- ☞ Equipos IV: las jeringas y los equipos IV deben ser de cono luer-lock. La colocación del equipo de administración en caso de perfusión intravenosa o la eliminación de las burbujas de aire, debe realizarse antes de adicionar el citostático al fluido intravenoso.
- ☞ Agujas: se usan las "agujas paja", con filtros especiales y además con válvulas para equilibrar presiones.
- ☞ La elección del calibre de la aguja se hará valorando las posibles ventajas e inconvenientes de los calibres gruesos: disminuyen el riesgo de sobrepresiones en el cuerpo de la jeringa pero facilitan el goteo del medicamento por el agujero del caucho del vial.
- ☞ Filtros de venteo hidrofóbicos: evitan la creación de presión positiva en los viales durante la preparación. El diámetro del poro es de 0,22 micras, reteniendo las partículas de líquidos, polvos y aerosoles superiores al mismo.
- ☞ Conjunto *aguja-filtro-válvula*: elude la emisión de aerosoles además de mantener equilibradas las presiones, merced a la válvula.
- ☞ **En ningún caso** se usarán 2 agujas, una para la jeringuilla y otra para permanecer insertada en el tapón del vial. Una aguja insertada en el vial conseguirá que en el interior de éste la presión nunca aumente con respecto a la externa, pero no garantiza de ningún modo que el fármaco no acceda al ambiente. La sobrepresión creada en el vial hará que el aire

contenido en éste salga al exterior a través de la aguja suplementaria, y este aire puede arrastrar fármaco.

- ☞ Gasas y paños estériles, papel absorbente
- ☞ Contenedores para jeringas y agujas usadas
- ☞ Bolsa impermeable para los residuos.
- ☞ Contenedor de líquidos, etiquetado y con cierre hermético para deshecho de restos citostáticos.

‡ TÉCNICAS PARA EVITAR LA FORMACIÓN DE AEROSOLES

Desde el punto de vista técnico en la preparación debemos tener en cuenta que los materiales utilizados serán los descritos en el punto anterior.

Desde un punto de vista técnico el procedimiento a seguir será:

Si se presenta en forma de vial:

- ☞ Cubrir la superficie de trabajo con los paños absorbentes o plastificados.
- ☞ Limpieza del vial con antiséptico, alcohol de 70°, dejándolo evaporar
- ☞ *Aguja:* se introduce con el bisel hacia arriba en un ángulo de 45° : cuando haya penetrado la mitad del bisel, se dispondrá perpendicular al tapón 90°, siguiendo una técnica que mantenga siempre una presión negativa en el interior del vial
- ☞ Cargar el disolvente en una jeringa utilizando siempre una de mayor volumen al que vamos a usar. **No ocupar más de ¾ partes de su volumen.**
- ☞ Introducir el disolvente poco a poco y dejar que el émbolo retroceda para mantener las presiones equilibradas. De esta forma se permite salir el aire que va desplazando la progresiva entrada de disolvente y se evita crear presiones positivas que provocarían la salida brusca del fármaco al exterior y la formación de aerosoles.

☞ Sin retirar la aguja, se agita suavemente, inclinándolo para favorecer la mezcla y no crear burbujas.

☞ La agitación se hace de forma circular y suavemente, sujetando cuidadosamente vial, jeringa y aguja.

☞ No se saca la aguja ni se separa de la jeringa

☞ Extraer líquido del vial: se extrae un poco de aire, se invierte el vial, colocándolo boca abajo, se extrae líquido del vial procurando que no entre aire. Una vez extraído el líquido, se elimina el aire, extrayendo a continuación la aguja y la jeringa de una sola vez.

☞ También puede hacerse aplicando la *técnica de presión negativa de Wilson y Solimando*: realizar la introducción y extracción de soluciones del vial de forma gradual, intercambiándola por volúmenes de aire, de modo que la presión en el interior sea siempre negativa. Antes de retirar la aguja y la jeringa se extrae una nueva porción de aire, evitándose así la emisión de aerosoles al exterior.

☞ Otra técnica descrita para mantener la presión negativa es: Disponer de una jeringa con aire y un vial con la solución, invertir el vial y proceder a cargar su volumen intercambiando el citostático del vial por el aire de la jeringa poco a poco, introduciendo en el vial la misma cantidad de aire que citostático se ha extraído permitiendo que el fármaco pase a la jeringa por la presión que se está creando. Cuando se tiene todo el volumen en la jeringa, se retirará el embolo hacia atrás para crear una presión negativa y evitar que la aguja gotee; a continuación retirar la aguja y la jeringa de una sola vez.

☞ Es recomendable la utilización de filtros de venteo provistos de membrana hidrófoba con poros de 0,22 micras, o conjunto aguja-filtro-válvula.

Si se presentan en forma de ampollas:

☞ Evitar que quede fármaco en el cuello girando la ampolla dos o tres veces.

- ☞ Limpiar el cuello y la parte superior de la ampolla con una torunda impregnada en antiséptico y dejar secar: utilizar una gasa estéril empapada en alcohol de 70 ° que cubra el cuello de la ampolla.
- ☞ Para abrirla se debe proteger el cuello con una gasa estéril empapada en alcohol de 70 ° para evitar posibles heridas y salpicaduras y disminuir la aerosalización.
- ☞ Abrir la ampolla en dirección contraria al manipulador.
- ☞ Cargar con la aguja apoyada en la pared inferior y con el bisel hacia abajo.
- ☞ Utilizar un tamaño de jeringa lo suficientemente grande para que el contenido de la ampolla no ocupe más de las $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad, evitando así derramamientos accidentales.
- ☞ Se recomienda utilizar un filtro de 5 micras para cargar el contenido en la jeringa.
- ☞ Cuando se disuelve polvo liofilizado, el diluyente debe ser introducido lentamente por la pared de la ampolla para humedecer lentamente el polvo y prevenir la formación de polvo.
- ☞ Usando un trasvasador se reconstruyen con el volumen de suero que acepten, hasta que pierden el vacío y después se trasvasa al suero.

Si se manipulan formas orales.

- ☞ Usar siempre guantes de latex exentos de talco para manipular comprimidos y cápsulas de fármacos citostáticos.
- ☞ Colocar un paño protector o bandeja desechable sobre la zona donde se vayan a manipular.
- ☞ Si es necesario realizar un recuento puede utilizarse un depresor desechable.
- ☞ No se utilizará la máquina envasadora de sólidos para su reenvasado. Deben ser reenvasados manualmente o reenvasar manteniendo la protección del blister.
- ☞ Deben tomarse enteros, no fraccionarlos ni triturarlos.

- ☞ En caso de tener que fraccionarlos o triturarlos deben realizarse en cabina de seguridad biológica e introducirlos previamente en una bolsa de plástico para evitar la formación de polvo.
- ☞ Si se presenta en forma de suspensión, es preferible administrarlo con jeringa.
- ☞ Limpiar adecuadamente el área y los útiles usados.
- ☞ Tanto el material usado para la limpieza como el resto de preparaciones no utilizado se considera residuo citostático.

Aplicación tópica

- ☞ Utilizar guantes extragrosos.
- ☞ Cubrir el área para evitar la contaminación ambiental.

ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

La administración de citostáticos requiere personas especialmente entrenadas en su manejo debido a los riesgos que puede sufrir el paciente y a la posibilidad de contaminación del manipulador y/o del ambiente. Estas personas deben estar familiarizadas con los riesgos de contaminación ambiental y con las técnicas apropiadas de administración para evitar la contaminación. También deben estar entrenados en las medidas a tomar en caso de producirse una contaminación accidental del paciente (derrames) o del personal sanitario y medio ambiente.

Los mayores riesgos de exposición durante el proceso de administración son:

- ☞ Los fluidos corporales del paciente que contienen altos niveles del agente citostático
- ☞ Agente citostático contaminante en el medio ambiente como resultado de un derrame, como ruptura del sistema intravenoso, goteo de la botella

PRECAUCIONES EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS

La administración de citostáticos tiene que estar restringida a aquellos departamentos en que el personal sanitario esté adiestrado, tenga una experiencia suficiente en el manejo de estos medicamentos y conozca las medidas de actuación en caso de derrames, roturas o cualquier otro incidente.

⚠ Administración intravenosa:

Cuando se va a administrar por vía intravenosa un medicamento citostático, el personal sanitario debe utilizar guantes de látex, análogos a los utilizados en la preparación de estos medicamentos, sin olvidar el lavado de manos antes y después de su uso. El mayor riesgo de exposición se presenta en los procesos de conexión y desconexión de los sistemas IV.

Para evitar el riesgo de accidentes (caídas y roturas, goteo de conexiones..) en la medida de lo posible se evitará el uso de botellas de vidrio y se recomienda el uso de conexiones luer-lock y purgar el sistema con suero fisiológico para evitar la contaminación con el agente citostático. Para eliminar la burbuja de aire de la jeringa y la purga del sistema de infusión se utilizará una gasa u otro material absorbente, humedecido en alcohol 70° u otro antiséptico, en donde se recogerá la solución de medicamento que pueda ser vertida.

Antes de administrar la solución de fármaco citostático, se colocará un paño absorbente (plastificado por su parte interior) alrededor de la vía de administración del citostático para evitar la posible contaminación de ropa, mobiliario ...

Durante la administración IV se adoptarán las medidas necesarias para prevenir la extravasación.

Técnica de administración intravenosa:

- ☞ La expulsión de posibles burbujas de la jeringa se realizará colocando una gasa estéril impregnada de alcohol 70°.
- ☞ Al seleccionar el lugar de infusión, aunque no existe completo acuerdo, se recomienda el siguiente orden de preferencia: antebrazo > dorso de las manos > muñecas > fosa antecubital.
- ☞ Utilizar una infusión corta cuando el fármaco se administre en inyección IV directa. Administrar lentamente en 'Y'.
- ☞ Comprobar la integridad de la vena y el flujo, así como la adecuada colocación del catéter y aguja. Ante cualquier anomalía seleccionar otro lugar.
- ☞ Al finalizar la administración del citostático lavar el equipo y la vena con suero de la infusión.

TRATAMIENTO DE CONTAMINACIONES ACCIDENTALES, DERRAMES Y EXTRAVASACIONES DE CITOSTÁTICOS

✚ TRATAMIENTO DE CONTAMINACIONES ACCIDENTALES

El personal encargado de la manipulación de fármacos citostáticos se encuentra especialmente formado y entrenado para tal actividad, por lo tanto, no es frecuente que se produzcan exposiciones agudas a estos fármacos. A pesar de ello, en las zonas donde se manipulen este tipo de fármacos deben existir procedimientos escritos de actuación para saber en todo momento cómo se debe actuar ante una contaminación accidental.

Contaminación del personal

- ☞ Contaminación del equipo protector sin llegarse a poner en contacto con la piel del manipulador, es necesario reemplazar inmediatamente los guantes y/o prendas contaminadas, lavar las manos y sustituirlos inmediatamente.

☞ Si el agente citostático contacta directamente con la piel: se lavará inmediatamente la zona afectada con agua y jabón, durante unos 10-15 minutos. Si la piel se encontraba irritada, deberá ser examinada por un especialista.

☞ Si el agente citostático salpica los ojos: enjuagar el ojo afectado con agua o solución isotónica durante al menos 15 minutos y luego acudir al especialista.

☞ Aplicar el antídoto específico según el agente citostático

Tratamiento de derrames de citostáticos

Los derrames accidentales se pueden producir en cualquier proceso en que esté presente un fármaco citostático (almacenamiento, preparación, transporte y/o administración), por lo que deberán estar previstos los procedimientos y materiales necesarios para realizar la recogida.

- Debe ser realizado inmediatamente por personal adiestrado.
- Si el derrame se produce en una zona de paso deberá aislarse.

➤ **El equipo de protección estará compuesto por:**

- Dos pares de guantes de doble grosor.
- Bata desechable de baja permeabilidad o impermeable.
- Gafas de protección ocular desechables.
- Mascarilla de protección respiratoria FFP3.
- Calzas.
- Gorro.
- Material absorbente, que pueda incinerarse: paños de celulosa impermeables por una cara y absorbentes por otra.
- Contenedores para residuos citostáticos.
- Paleta, escobilla y recogedor desechables.
- Sistema para humedecer o cubrir el producto con el fin de que al recogerlo no se provoque el acceso al ambiente..

- Los líquidos se recogerán con gasas absorbentes.
- Los sólidos y polvo se recogerán con gasas húmedas.
- ✓ Los fragmentos de vidrio se recogerán con una paleta, pinzas o cepillo y un recogedor desechable.
- ✓ Se lavará la zona 3 veces con solución detergente aclarando finalmente con abundante agua. La limpieza se efectuara de las zonas menos contaminadas a las más contaminadas.
- ✓ Todos los residuos así como el material empleado se tratarán como material contaminado a efectos de su eliminación.

NEUTRALIZANTES QUÍMICOS:

En la última normativa de la OSHA sobre manipulación de medicamentos peligrosos no se recomienda la neutralización química de derrames y/o residuos de citostáticos.

El proceso de neutralización química, cuando la normativa vigente lo permita, sólo estaría recomendado cuando:

- no sea posible la incineración
- no es posible la recogida del derrame según protocolos ya descritos
- existe un método validado para el agente derramado y se conozca el agente, el volumen necesario y el tiempo.

➤ ***Neutralización química:***

☞ Se considera un proceso complicado que precisa recursos, conocimientos y formación especializados.

☞ Los procedimientos de neutralización y los neutralizantes varían según los medicamentos, lo cual haría necesario disponer de muchos preparados, de caducidad limitada, que se aplicarían, según el medicamento de que se trate y su cantidad y/o concentración, en concentraciones diferentes y en tiempos distintos (algunos muy prolongados, que los hacen casi impracticables).

☞ No se conocen los neutralizantes para todos los fármacos citostáticos.

☞ Las indicaciones de neutralización que se conocen se refieren a agentes individuales, planteándose el problema de ¿tenemos que neutralizar el derrame de una mezcla de citostáticos.

☞ Con el proceso de neutralización química se corre el riesgo de generar un volumen de residuos superior al de partida y la formación de productos nuevos, en ocasiones más tóxicos o mutágenos, resultantes de la adición del neutralizante, así como la posible necesidad, para algunos productos, de realizar neutralización en campanas extractoras de humos.

Existen discordancias entre los métodos de neutralización publicados y es posible encontrar distintos neutralizantes para un mismo fármaco. Una lista útil podría ser la siguiente:

Neutralizantes químicos

Farmaco citostático	Neutralizante
Amsacrina Idarubicina	Hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Asparaginasa	Ácidos o bases fuertes
Bleomicina	Hidróxido sódico 10% o permanganato potásico 1% (24 horas) o Hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Cisplatino	Diluir con abundante cantidad de agua y dejar en reposo 48 horas
Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina	Hipoclorito sódico (1% de cloro libre) (24 horas), hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Etopósido Fluorouracilo Vindesina	Hipoclorito sódico 5-10% (24 horas)
Pentostatina Vincristina	Hipoclorito sódico 5% (24 horas)
Vinblastina	Agua caliente, Hipoclorito sódico 10% (24 horas)
Carmustina	Bicarbonato sódico 8,4% (24-48 horas)
Ciclofosfamida	Hipoclorito sódico 5% (24 horas) o hidróxido potásico 0,2M (1 hora)
Citarabina	Acido clorhídrico (24 horas)
Dacarbazina	Acido sulfúrico 10% (24 horas). Después lavar con abundante cantidad de agua en vertedero
Dactinomicina	Tratar con exceso de fosfato trisódico al 10% o Hidróxido sódico 20% (24 horas)
Gemcitabina	Acido sulfúrico 0,5M y permanganato potásico 0,1 M (2 horas)
Ifosfamida	Hidróxido sódico 2 N en dimetil formamida (24 horas)
Melfalán	Tiosulfato sódico 5% en una solución de hidróxido sódico (24 horas)
Mitramicina	Fosfato trisódico 10% peso/volumen o hidróxido sódico 0,1 M
Mitomicina	Acido clorhídrico 2-5% (12 horas) o hidróxido sódico del 2% al 5%
Mitoxantrona	Hidróxido sódico 5% (24 horas), Hipoclorito sódico 40% (24 horas)
Tiotepa	Diluir con abundante cantidad de agua hirviendo

PREVENCIÓN DE LA EXTRAVASACIÓN

Se define extravasación como la salida de líquido intravenoso hacia espacio perivascular. La incidencia de extravasaciones de agentes antineoplásicos durante la administración intravenosa se sitúa entre el 0,1 y el 6% de los pacientes.

¶ Identificación de la extravasación

La identificación de la extravasación debe ser lo más precoz posible. Podemos sospechar una posible extravasación cuando desaparece el retomo venoso de sangre, disminuye el flujo de la perfusión, ante la presencia de hinchazón o eritema en tomo al punto de la punción venosa o cuando el paciente refiera dolor, escozor o sensación de quemazón.

La comprobación de la sospecha puede hacerse mediante la aspiración con una jeringa a través de la cánula. Si no sale sangre, casi con toda seguridad estaremos frente a una extravasación, aunque si aparece sangre deberemos continuar la comprobación poniendo un torniquete próximo y por encima del lugar de la punción con lo que detendremos el retorno venoso y disminuirá la velocidad de goteo en el caso de que la cánula se encuentre en el interior del vaso.

¶ Precauciones y tratamiento de la extravasación .

☞ Las recomendaciones de tratamiento son empíricas, generalmente basadas en modelos experimentales animales, en un número reducido de casos clínicos o en recomendaciones del fabricante.

☞ La rapidez en la instauración del tratamiento de la extravasación es decisiva para que sea eficaz. La diferenciación precoz entre el efecto

irritante (flebitis), vesicante (extravasación) o de hipersensibilidad que es fundamental para adoptar las medidas apropiadas, plantea dificultades prácticas, ya que en todas las formas de toxicidad local pueden presentarse síntomas comunes (ej.: dolor) y un mismo citostático puede dar lugar a varios tipos de toxicidad local (ej.: las antraciclinas se asocian a extravasación.y a reacciones de hipersensibilidad).

☞ Al no haberse establecido un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos, la atención se centra en la prevención de la extravasación, ya que han sido identificados los posibles factores de riesgo y se han propuesto medidas preventivas.

📌 Factores de riesgo frente a la extravasación:

☒ Relacionados con el paciente:

☞ Pacientes que no pueden comunicar la sensación de dolor que se produce durante la extravasación

☞ Pacientes ancianos (mayor fragilidad vascular)

☞ Pacientes con historia de enfermedades vasculares periféricas, diabetes, síndrome de Raynaud.

☞ Pacientes que han recibido previamente radioterapia en la zona de punción o quimioterapia

☞ Pacientes sometidos a terapia intravenosa previa de larga duración.

La extravasación es más frecuente en pacientes neoplásicos debido a que suelen presentar venopunciones múltiples, flebitis (limita los sitios de acceso venoso), linfedema (por cirugía previa) y debilidad generalizada.

☒ Relacionados con el medicamento

La magnitud del daño tisular se relaciona con la naturaleza del medicamento extravasado (vesicante, irritante, no vesicante ni irritante), la cantidad y concentración del medicamento extravasado, el tiempo de exposición, el volumen infiltrado en los tejidos, el sitio de infiltración y posiblemente el control posterior por parte del profesional sanitario.

Las lesiones que pueden provocar pueden variar desde una ligera irritación local hasta dolor severo, necrosis tisular, ulceración cutánea e invasión de estructuras profundas tales como tendones. .

En función de su agresividad tisular los citostáticos pueden clasificarse en:

- ☞ No vesicantes ni irritantes
- ☞ Irritantes: capaces de producir dolor o inflamación local tras su extravasación
- ☞ Vesicantes: capaces de producir ulceración local tras su extravasación.

No existe unanimidad entre los' diferentes autores a la hora de clasificar los diferentes antineoplásicos en los tres grupos, por ello se han clasificado según la reacción que aparece contemplada con mayor frecuencia en la bibliografía. Hay que tener en cuenta que las concentraciones elevadas de citostáticos no vesicantes pueden ser agresivas o irritantes.

Clasificación de los citostáticos en función de su agresividad tisular.-

NO AGRESIVOS	IRRITANTES	VESICANTES
ASPARAGINASA	CARMUSTINA*	AMSACRINA
BLEOMICINA	CLADRIBINE	BISANTRENO
CARBOPLATINO*	DACARBAZINA*	CLORMETINA
CISPLATINO*	DOCETAXEL	DACTINOMICINA
CICLOFOSFAMIDA	ETOPÓSIDO	DAUNORUBICINA
CITARABINA	MITOXANTRONE	DOXORUBICINA
FLUDARABINA	PACLITAXEL	EPIRUBICINA
FLUOROURACILO	TENIPÓSIDO	ESTRAMUSTINA
GEMCITABINA	TIOTEPA*	ESTREPTOZOCINA
IFOSFAMIDA		IDARUBICINA
IRINOTECAN		MECLORETAMINA
MELFALAN		MITOMICINA
METOTRETAXE*		MITRAMICINA
MITOGUAZONA		VINBLASTINA
PENTOSTATINA		VINCRISTINA
TOPOTECAN		VINDESINA
		VINORELBINA

➤ *Clasificación controvertida*

☒ Relacionados con la técnica de administración:

- ☞ Personal mal adiestrado
- ☞ Elección inapropiada de la cánula intravenosa utilizada Localización inadecuada de la punción
- ☞ Utilización de sistemas automáticos de perfusión (excepto bombas de presión reducida). Si se produce extravasación, el sistema continuará inyectando el fármaco a la misma velocidad que lo hacía en el vaso.

🛑 **Prevención de la extravasación**

A la hora de administrar los medicamentos citostáticos a los pacientes, y con el fin principal de evitar que se produzca una extravasación, se han de tomar las siguientes precauciones:

- ☞ Ejecución por personal de experiencia: debe conocer los medicamentos que utiliza (su manejo, efectos tóxicos) y mantener una vigilancia cuidadosa para detectar la aparición de signos sospechosos (falta de retomo venoso, hinchazón ...).
- ☞ Solicitar la colaboración del paciente para que refiera cualquier síntoma de extravasación (dolor, escozor, sensación de quemazón).
- ☞ Seleccionar correctamente el lugar de punción: Debe elegirse un vaso con gran flujo para permitir una dilución rápida.

A pesar de no existir completo acuerdo, se recomienda el siguiente orden de preferencia:

Antebrazo_ dorso de la mano_ muñeca_ fosa antecubital.

- El lugar más idóneo es el antebrazo, ya que en la medida de lo posible se deben las zonas en las que se puedan afectar estructuras más especializadas.
- En la fosa antecubital es más difícil la detección de extravasación, por lo tanto es la zona menos aconsejable.
- No se recomiendan las venas de las extremidades inferiores, venas con problemas vasculares y cualquiera en la que se han hecho múltiples intentos de punción.

☞ Elección correcta de la cánula, aguja y catéter

- No debe pincharse directamente con la aguja.
- Las cánulas metálicas se utilizarán sólo para perfusiones cortas.
- En perfusiones largas deben usarse catéteres plásticos de pequeño calibre para evitar el riesgo de perforación de la vena.
- Para fármacos vesicantes o en caso de prever la administración durante un periodo largo de tiempo, se recomienda el uso de una vía central.

📌 Técnica de administración:

☞ Tras insertar la aguja en la vena, se sujetará con un esparadrapo, evitando tapar el lugar de inyección. Se comprobará la integridad y el flujo de la vena administrando 5-10 ml de suero fisiológico suero glucosado al 5% (u otra solución compatible con el medicamento) y se extraerá una pequeña cantidad de sangre.

☞ La administración del medicamento se efectuará despacio sin utilizar una presión excesiva, con un flujo de 5 ml/min durante aproximadamente 3 a 7 minutos.

☞ Durante la administración directa, se extraerá sangre cada 1-2 ml para comprobar la adecuada colocación de la aguja.

☞ Se preguntará repetidamente al paciente si tiene algún dolor o sensación de ardor en la zona de administración.

☞ Cuando se haya terminado la infusión del antineoplásico pasar 10-20 ml de suero fisiológico o glucosado al 5% para lavar el conducto o la vena.

☞ Si hay que administrar más de un fármaco citostático, el procedimiento de actuación podría ser el siguiente:

- Administrar primero los no vesicantes. En caso de que todos sean vesicantes, administrar primero el de menos concentrado. En el caso de carmustina o dacarbazina deberían administrarse los últimos ya que pueden causar dolor e irritación.
- Comprobar antes de cada administración la integridad de la vena. Lavar entre las administraciones de cada fármaco con 3-5 ml de suero fisiológico o glucosado al 5% para evitar posibles interacciones entre los diferentes fármacos y al final de la administración antes de sacar la aguja.
- Al final, sacar la aguja y presionar el lugar de administración durante unos segundos.

TRATAMIENTO DE LA EXTRAVASACIÓN

El protocolo de actuación ante una extravasación de medicamentos citostáticos puede ser el indicado a continuación:

☞ Hay que detener inmediatamente la administración.

☞ Retirar el equipo de infusión, NO la vía.

☞ Extraer 3-5 ml de líquido a través del catéter, para intentar eliminar una parte del medicamento extravasado. Muchos autores desaconsejan esta maniobra por ser muy dolorosa y poco efectiva.

☞ Si existen ampollas que contengan fármaco, SÍ se aconseja aspirar el contenido de las mismas.

☞ Marcar los bordes del área sospechosa de estar afectada para identificar la extravasación

☞ Diluir el medicamento, si es posible, dentro del área infiltrada administrando a través de la vía de perfusión 5-10 ml de suero fisiológico.

☞ Si procede, administrar medidas específicas.

Antídotos recomendados en caso de extravasación

FÁRMACO	ANTIDOTO
Dunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitomicina	Aplicación tópica de DMSO(dimetilsulfóxido) en el área afectada, cada 2 h. , seguido de la aplicación de crema de hidrocortisona y frío* durante 30 m. Dureante las primeras 24 h. Los 14 días siguientes aplicar DMSO cada 6 h, alternando con la aplicación tópica de hidrocortisona
Dactinomicina	Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 ml
Cisplatino	Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 ml, aspirar de nuevo y aplicar calor.
Docetaxel Paclitaxel	Infiltrar 1-3 ml de una mezcla de hidrocortisona y antihistamínico IV, en inyecciones subcutáneas de 0,2 ml. Aplicar calor* y administrar tópicamente un antihistamínico en crema.
Mecloretamina	Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 ml. Después infiltrar 100 mg de hidrocortisona y aplicar frío* de forma intermitente durante 12 h.
Etopósido Tenipósido	Condroitinsulfatasa 100 T.R.U. Infiltrar una ampolla en inyecciones de 0,2 ml en y alrededor de la zona afectada
Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Condroitinsulfatasa 100 T.R.U. Infiltrar una ampolla en inyecciones de 0,2 ml en y alrededor de la zona afectada. Aplicar calor* durante las primeras 24 h. En los 7 días siguientes aplicar una crema antiinflamatoria no estroidea.

* ciclos de 15 minutos cada 30 minutos.

☞ Aplicar frío (se aplicarán bolsas o compresas de frío seco, a ser posible flexibles y sin congelar, evitando presionar la zona) o calor (se emplearán bolsas o compresas de calor seco, nunca calor húmedo que podría macerar la zona evitando presionar) según proceda.

☞ Aplicar localmente pomada de hidrocortisona al 1 % sobre la zona afectada cada 12 horas mientras persista el eritema. También se pueden inyectar 50-100 mg de hidrocortisona o 4 mg de dexametasona para reducir la inflamación.

☞ Tras estas medidas, se retirará el catéter y/o la aguja de administración. 10. Se limpiará la zona con povidona yodada al 10%.

☞ Se recomendará al paciente que procure mantener elevada la extremidad afectada, a una altura superior a la del corazón para mejorar el retomo venoso.

☞ No se deben aplicar vendajes compresivos en la zona extravasada.

☞ Si persiste el dolor después de 48 horas, deberá consultarlo al especialista.

☞ En caso necesario se valorará la cirugía reparadora.

✍ Cerca del área de administración de citostáticos debe ubicarse un equipo de extravasación, que incluirá:

- protocolo de actuación en caso de extravasación.
- agujas IV y SC (25 G)
- jeringas de insulina
- jeringas de 2,5 y 10 ml
- povidona yodada
- gasas estériles
- bolsa de frío
- bolsas de calor
- tiosulfato sódico 1/6 M
- DMSO 99% sol.

- Condroitinsulfatasa 100 T.R.U. amp. 2 ml(Thiomucase)
- Guantes estériles
- Pomada hidrocortisona 1%
- Hidrocortisona inyectable 100 mg

☒ *El DMSO se aplicará aproximadamente sobre el doble del área afectada, previamente cubierta por una gasa empapada en unos ml de DMSO, sin aplicar presión ni vendajes*

TRATAMIENTO DE DESECHOS Y RESIDUOS.

Todo el material usado en los procesos relacionados con los fármacos citostáticos, debería ser desechable y retirarse y eliminarse según estrictos procedimientos.

☒ Se consideran residuos citostáticos:

- ☞ Los restos de medicamentos citostáticos generados en la preparación y administración.
- ☞ El material utilizado en la preparación y administración (agujas, jeringas, frascos, bolsas, sistemas de infusión...).
- ☞ El material de protección de los manipuladores (ropa protectora desechable, guantes, mascarilla...).
- ☞ El material utilizado en la limpieza de las zonas donde se lleva a cabo la manipulación (especialmente la preparación y administración).
- ☞ El material procedente del tratamiento de derrames accidentales.

☒ Material necesario.

- ☞ Se recogerán en contenedores rígidos de material que no emita gases tóxicos en su incineración, con cierre hermético e identificados con el rótulo de " Precaución Material contaminado químicamente. Citostáticos".
- ☞ El almacenamiento final se hará de forma independiente del resto de residuos, en lugar ventilado y a ser posible refrigerado.

☞ Durante todo el proceso de recogida y traslado de las bolsas y contenedores, es necesario que se asegure el mínimo contacto del personal con el contenido de estos recipientes. Por ello deberá contar con los medios de protección adecuados para evitar riesgos derivados de la manipulación de estos residuos.

☞ Se cumplirá en todo momento el Decreto 29/1995 de la Diputación General de Aragón, de gestión de los residuos sanitarios en la Comunidad Autónoma de Aragón, corregido y modificado por Decreto 52/1998, de 24 de febrero, de la Diputación General de Aragón.

TRATAMIENTO DE EXCRETAS

☞ Por regla general las excretas y fluidos biológicos de pacientes que han recibido tratamiento se consideran peligrosas durante al menos 48 horas tras finalizar el tratamiento. Este período es variable según los distintos fármacos(pág 3)

☞ El personal que vaya a estar en contacto directo con las mismas deberá protegerse con los equipos descritos anteriormente.

☞ Salvo regulación en contra se recomienda su dilución con abundante agua a la hora de su eliminación.

FORMACIÓN -INFORMACION

☞ Realización de Protocolos de administración y de Prevención y Tratamiento de la extravasación.

☞ Registrar la actividad en libro de registro, hoja de trabajo o procedimiento establecido.

☞ Vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos.

☞ Establecer un programa de formación debidamente estructurado y que cubra aspectos como: riesgos potenciales de estos medicamentos, normas de manipulación y medidas de protección, actuación ante contaminaciones, etc...

- ☞ El programa estará adaptado al trabajo propio de cada puesto de trabajo. En este sentido hay que tener en cuenta no solamente el personal implicado en la preparación y administración sino también el encargado del almacenamiento, transporte, limpieza, etc.
- ☞ La formación deberá tener un carácter continuado en el tiempo con períodos de reciclaje apropiados.
- ☞ Asimismo el personal estará continuamente actualizado sobre cualquier tipo de revisión o modificación que se vaya produciendo sobre informaciones existentes previas.

LA ENCARGADA DE AREA DE PREVENCION DE RIESGOS LABORALES DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD, CONSUMO Y SERVICIOS SOCIALES.



Fdo. María José García Félez.

BIBLIOGRAFIA

- Alvarez Maeztu, E. Protocolo sanitario de vigilancia médica de los trabajadores expuestos a citostáticos en Eguileor Gurtubai 1. Salu laboral. Protocolos sanitarios específicos de vigilancia médica de los trabajadores (IV). Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 1993:149-183
- Allwood M., Stanley A., Wright P. The cytotoxic handbook 3s edición. 1997.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1999.
- ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990,47:1033-49
- Buchner BS, Lichtstein LM. Anaphylaxis. N Engl J Med 324: 1785-1790, 1991
- Calbo Torrecilla F, Bautista Navajas JM, Deoña Compán S. Capítulo 20 Cítostáticos del libro Riesgos de trabajo del personal sanitario. Gestai Otero JJ, 2^a Edición. Mc GrawHill Interamericana de España, 1993
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. 1999.
- Control of occupational exposure to hazardous drugs. Am J Health-SystPham 1996,53:1669-85.
- Cuña Estévez, 8 y cols. Manejo de medicamentos citostáticos. Asociación española de Farmacéuticos de Hospitales. 1^a Edición. Madrid, 1986.
- Directiva 90/394/CEE, de 28 de junio relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo del DO L. 196/1 del 26 de julio de 1990.
- Ellen S Baker, Thomas H. Connor. Review article. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs, , Am J Health-Syst Pharm 1996; 53:2713-23

- Falk, K., y cols.: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs Lancet 9;1250,1979.
- Farmacia Hospitalaria. 2¹ edición. 1992.
- Fischer DS, Tish-Knobf M, Durivage HJ. The Cancer Chemoterapy Handbook. Ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 1.997.
- Flórez J., Armijo JA., Mediavilla A. Farmacología Humana. 3¹ edición. 1997.
- Fucic A., Jazbec A., Mijic A., Seso-Simic D., Tomek R. Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs. Mutation Research 1998; 416:59-66. - Gabriele P, Airoidi M, Succo G et al. Undifferentiated nasopharyngeal-type carcinoma in a nurse handling cytostatic agents. Eur J Cancer 8 Oral Oncol. 1993; 29:153. Letter.
- Goodman&Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9¹ edición. 1996.
- Guía de actualización en terapéutica oncológica. 1997, 1998. Grupo de trabajo en farmacia oncológica. Amgen.
- Hemminki, K., Kyyronen, P., and Lindbohm, M.L. 1985. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of [outcome. J. Epidem. Comm. Health](#) 39, 141-7
- Hirst M, Tse S, Mills DG et al. Occupational exposure to cyclophosphamide. Lancet. 1984;1:186-8
- IARC (intemational agency for research on cancer), overall evaluations of carcinogenicity to humans
- Levin LI, Holly EA, Seward JP. Bladder cancer in a 39-years-old female pharmacist. J Natl Cancer Inst. 1993; 85:1089-90.
- Machado-Santelli G., Marcilio Cerqueira E., Tosello Ciliveira C., de Braganca Pereira CAA. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. Mutation Research 1994,322:203-8.
- Manejo de productos citostáticos. 1995. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo.

- Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31st. Edition.
- Medicamentos citostáticos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. 2⁸ edición.
- Minoia C., Turci R., Sottani C., Schiavi A., Perbellini L., Angeleri S. Et al. Application of High Performance Liquid Chromatography and 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.
- Newman MA., Valanis BG., Schoeny RS., Que Hee S. Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. Am J Public Health 1994; 84(5): 852-5.
- Niklasson B, Bjorkner B, Hansen L. Occupational contact dermatitis from antitumor agent intermediates, Contact dermatitis. 1990; 22:233-5
- OSHA Technical Manual, Section V, Chapter 3. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. 1995
- Peny MC. The Chemotherapy Source Book. 2nd. Edition. 1996.
- Real Decreto 665/1997 de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE nº124 de 24 de mayo de 1997.
- Real Decreto 363/1995, del 10 de marzo de 1995, clasificación, envasado y etiquetado de sustancias y preparados peligrosos, BOE nº133, supl. Del 5 de junio de 1995.
- Reconocimientos médicos preventivos para trabajadores Serie A número 32 Generalitat valenciana 1998
- Revisión de los programas de prevención y tratamiento de la extravasación de fármacos citostáticos en el medio hospitalario. El farmacéutico de *hospitales* **1996, 72:20-9.**
- Reynolds RD, Ignoffo R, Lawrence J et al. Adverse reactions to AMSA in medical personnel. Cancer Treat Rep. **1982; 66:1885.** Letter
- Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital "Ramón y Cajal" de Madrid. Guía para el manejo de drogas antineoplásicas.

- Sessink PJM., Cemá M., Rósner P., Pastorková A., Bavarová H., Franková K Et al. Urinary ciclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. Mutation Research 1994; 309: 193-9.
- Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP, "Exposure of Pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures" Arch Environ Health 1997 May-Jun; 52(3):240-4
- Sessink PJ, Verplanke A.J.W., Herber R.F.M., Bos RP, "Occupational exposure to antineoplastic agents and agents and parameters for renal dysfunction" Arch Environ Health 1997,69:215-218.
- Sessink PJ, Bos RP, Review Article "Drugs Hazardous to Healthcare workers. Evaluation of methods for Monitoring Occupational Exposure to Cytostatic Drugs. Drugs Safety 1999; Apr.20(4):347-359.
- Sessink PJM., Boer KA., Scheefhals APH., Anzion RBM., Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at severai departments in a hospital. Int Arch Occup Environ Health 1992, 64: 105-12.
- Sessink PJM., Anzion RB., Van der Broek PHH., Bos RP. Detection of contaminación with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition 1992, 14(1): 16-22.
- Shortbridge LA, Lemasters GK, Valanis 8 et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. Cancer Nurs. 1995, 18:439-44
- Skov T, Maarup B, Olsen J et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med. 1992; 49:855-61
- Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias. Serie: Documentos Técnicos nº 2. Riesgos y Prevención en el manejo de Soluciones Citostáticas. Bristol-Myers SAE. Imprenta de la Universidad de Málaga.1985- Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. Acta Med Scand. 1983,214; 181-9

- The directorate of labour inspection. Guidelines concerning the handling of cytostatic agents. Oslo, Noruega, 1.977. Entra en vigor en 1.981.
- Undeger U., Basaran N., Kars A., Gúg D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. Mutation Research 1999, 439:277-85.
- Unidad de Dosificación de Citostáticos del Hospital "Juan Canalejo" de La Coruña. Protocolo.
- Guía para el manejo seguro de fármacos citostáticos.- Sindicato de Enfermería-Satse.- 2000.
- Valanis 8, Vollmer W, Labuhn K, Glass A, Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists JOEM vo139, nº6, Junio 1997 pag. 574-580.
- Guía de manejo de medicamentos citostáticos Cajaraville Gerardo, Tamés María.José .-.Instituto Oncológico de S. Sebastián.- Saned 2002.
- Protocolo de vigilancia médica específica de los trabajadores expuestos a agentes citostáticos.(Borrador del protocolo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud).

