



Universidad del  
**Rosario**

**Biomarcadores para la vigilancia epidemiológica ocupacional de trabajadores de salud expuestos a agentes antineoplásicos. Revisión de alcance**

**Luisa Fernanda Chavez Escarpetta  
Ivon Maritza Sanchez Aguilar**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Especialización en Seguridad y Salud en el Trabajo  
Universidad del Rosario**

**Bogotá, 2022**

**Biomarcadores para la vigilancia epidemiológica ocupacional de trabajadores de salud expuestos a agentes antineoplásicos. Revisión de alcance**

**Luisa Fernanda Chavez Escarpetta  
Ivon Maritza Sanchez Aguilar**

Asesor metodológico:  
**David Andres Combariza**

**Especialización en Seguridad y Salud en el Trabajo  
Universidad del Rosario**

**Bogotá D.C., 2022**

# **Biomarcadores para la vigilancia epidemiológica ocupacional de trabajadores de salud expuestos a agentes antineoplásicos. Revisión de alcance**

**Chavez LF.<sup>1</sup> Sánchez IM.<sup>1</sup>**

## **Resumen:**

Según la Organización Mundial de la Salud se ha incrementado la incidencia del cáncer mundial y se estima que en 20 años tendremos 60% más de casos; por lo que debemos contar con estrategias preventivas y de control en el trabajo para personal expuesto. Según (NIOSH), los trabajadores que están más expuestos son: farmacéuticos y enfermeras, médicos y personal del quirófano.

A nivel mundial los países y organizaciones han hecho publicaciones de manuales o protocolos para manejo adecuado de estas sustancias para minimizar los riesgos de exposición de los trabajadores. Sin embargo, hay nuevos medicamentos y terapias frente a las cuales debemos evaluar el riesgo.

**Objetivo:** Determinar qué biomarcadores son los que aportan mayor utilidad para realizar una efectiva vigilancia médica ocupacional en los trabajadores del sector salud expuestos a antineoplásicos por medio de una revisión de alcance.

**Metodología:** Se realizó una revisión en las bases de datos PUBMED, Scencedirect y Scopus usando como algoritmo de búsqueda **Antineoplastic Agents AND Occupational exposure AND Biomarkers**, entre los años del 2012 al 2022 en idiomas español e inglés.

**Resultados:** Se encontró que se puede realizar el biomonitorio en orina a través de cromatografía de gases, líquida de alto rendimiento con espectrometría para detección del metabolito 5-FU, así como el ensayo de Micronúcleos en células bucales y en muestras de sangre encontrando daño en el ADN.

**Conclusión:** Las propiedades químicas y físicas de los antineoplásicos, la cantidad administrada, la disponibilidad de dispositivos de protección personal y colectiva y la habilidad del trabajador contribuyen a determinar el nivel de contaminación.

Los estudios de vigilancia generalmente se enfocan solo en una pequeña muestra de los medicamentos antineoplásicos. Por lo tanto, faltan datos de contaminación y exposición en la gran mayoría de estos medicamentos, que a menudo se preparan y administran en combinación.

**Palabras clave:** Antineoplastic Agents, Biomarkers, Occupational Exposure

## **Introducción:**

El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular anómalo y continuado que escapa a los mecanismos de control del organismo y presenta una tendencia a la invasión y la metástasis. (1) Según la OPS / OMS, en la Región de las Américas el cáncer es la segunda causa de muerte. Se estima que 4 millones de personas fueron diagnosticadas en 2020 y 1,4 millones murieron a causa de esta enfermedad. (2) De acuerdo con las estimaciones de incidencia, se presentaron en Colombia cerca de 70.887 casos nuevos de cáncer por año: 32.316 en hombres y 38.571 en mujeres. Algunos de los principales determinantes

están dados por las condiciones de vida de la población, en la industrialización, las oportunidades laborales, el nivel educativo, la exposición a carcinógenos ambientales, servicios de salud, las condiciones y estilos de vida. (3). Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular, y existe un creciente uso de medicamentos antineoplásicos para el tratamiento de estos pacientes (1) que a su vez aumenta la exposición en personal sanitario generando efectos secundarios agudos y crónicos sobre la salud. En la actualidad existen herramientas útiles con aplicabilidad en vigilancia ocupacional, sin embargo, no se ha notificado un indicador para poder relacionar el grado de exposición a estos medicamentos y sus consecuencias para la salud y tampoco se ha definido la monitorización biológica para estos trabajadores. (4)

Actualmente se ha visto que el cáncer cada día tiene más incidencia en la población mundial; (5) por lo cual ha sido necesario el desarrollo continuo de los tratamientos oncológicos, más dirigidos a las alteraciones moleculares concretas. El desarrollo del cáncer se puede presentar por ciertos factores de riesgo modificables los cuales pueden aumentar la posibilidad de la aparición, entre los cuales podemos encontrar la exposición a sustancias peligrosas, y otros no modificables como la edad, el sexo y la carga genética. (6) Para enfrentar estas enfermedades interviene en el sistema de salud un grupo importante de personas con estudios en el área de la salud, quienes serán los actores encargados de la elaboración, almacenamiento, transporte y suministro de las diferentes combinaciones de tratamiento para evitar su progreso con desenlace fatal.

Por el aumento de esta incidencia, el sistema de salud se ha visto en la necesidad de aumentar la capacidad de atención con la apertura de nuevos centros médicos especializados y contratación de más personal para la atención. (2, 7) Es de importancia el adecuado manejo de estas sustancias, ya que se sabe que afectan a las células malignas pero que igualmente pueden afectar las células sanas del organismo pudiendo provocar efectos secundarios como daños agudos en la salud, alteraciones reproductivas y cierto tipo de cánceres. (8)

Los trabajadores que se encuentran en escenario de exposición son principalmente enfermería y farmaceutas al realizar funciones de verificar droga, dosis, dilución, almacenamiento, refrigeración, administración y eliminación de desechos. (9) Aunque no se han podido establecer de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos, es imprescindible adoptar medidas que ayuden a minimizar la exposición y a garantizar unas condiciones óptimas de trabajo. En este sentido, es fundamental la actuación preventiva realizando vigilancia en salud de los trabajadores expuestos a medicamentos citostáticos e identificando factores de riesgo en los trabajadores por medio de la historia clínica realizada por médico del trabajo que incluya antecedentes laborales, personales y familiares, conocer el citostático utilizado, las exposiciones laborales previas, incluido años de exposición, productos usados, accidentes, descripción de medidas de protección, historia de patologías previas, tratamientos previos, hábitos de alcohol o tabaco. Debe realizarse una anamnesis en búsqueda de síntomas de toxicidad tales como náuseas, vómito, vértigo, disminución del nivel de conciencia, caída del cabello, irritación de piel o mucosas, e hiperpigmentación cutánea. Se valorará al trabajador expuesto a citostáticos al inicio de su contratación e incorporación al puesto de trabajo y periódicamente durante la vida laboral dependiendo de la magnitud del riesgo de acuerdo a la frecuencia y grado de complejidad de la tarea, clasificándose como de riesgo muy alto, realizando controles anuales o de riesgo moderado, con controles bianuales. (10). Los medicamentos antineoplásicos pueden ser administrados por diferentes vías: endovenosa, intratecal, subcutánea, intramuscular y oral. (9) Los principales antineoplásicos a tener en cuenta se clasifican en:

· Antineoplásicos que actúan sobre el ADN: El proceso de malignización celular comienza con la aparición de un daño estructural en la molécula de ADN. Este daño del ADN puede ser provocado por elementos físicos, elementos químicos o elementos biológicos. Si este daño se mantiene dentro de un ADN todavía funcional, se consolida como una mutación. Existe un grupo de medicamentos que actúan sobre el ADN, dentro de los que se encuentran los agentes alquilantes que son los más utilizados en quimioterapia antineoplásica, su mecanismo de acción citotóxica es mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleófilas presentes en las células, bloqueando la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN, ejerciendo su acción durante todo el ciclo celular. Dentro de los alquilantes el más utilizado es la ciclofosfamida que forma parte de los esquemas de poliquimioterapia, ya que se ha demostrado su actividad en diversas neoplasias, también se encuentran la ifosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán, carmustina, dacarbacina y temozolomida.(11)

· Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis sin afectar el ADN: De origen vegetal: Se caracterizan por inducir la muerte de la célula cancerígena afectando el proceso de la mitosis celular (12) Entre estos podemos diferenciar en los siguientes los alcaloides de la vinca como la vinblastina y la vincristina. Y los taxanos: Actúan formando microtúbulos demasiado estables impidiendo la despolimerización de la tubulina haciendo que no sean funcionales en el proceso de la mitosis. Entre los medicamentos están el Paclitaxel y Docetaxel.(13)

· Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmune: dentro de estos están:

-Factor de necrosis tumoral (TNF): En este grupo encontramos la tasonermina la cual es un compuesto altamente citotóxico que actúa afectando los vasos del tumor a través de la alteración de la morfología de las células endoteliales y modificando las proteínas secretoras y específicas de la superficie celular creando un ambiente procoagulante provocando una trombosis microvascular. (14)

-Interleucinas: Se ha encontrado una importante representante que es la IL 2 la cual al administrarse en pacientes con cáncer promueve la proliferación de linfocitos T y activa otros mediadores que activan células citotóxicas como Natural killer (NK) o Células asesinas activadas (LAK). (15)

-Anticuerpos monoclonales: Estos se están estudiando con el fin de generar anticuerpos contra antígenos de superficies de las células cancerígenas con el fin de intervenir en la reproducción de estas, entre los que se puede encontrar están: Rituximab, trastuzumab y alemtuzumab. (15)

Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular: La terapia hormonal es de gran utilidad en el tratamiento de tumores cuyas células presentan receptores para estrógenos, progesterona o para ambos. Estas sustancias inhiben la proliferación del tumor al disminuir la cantidad de hormonas circulantes o a través de sus receptores específicos. Están clasificados en los siguientes grupos: antagonistas de estrógenos, producen antagonismo competitivo del receptor nuclear para el estradiol. El tamoxifeno es un fármaco antiestrogénico, ampliamente utilizado para el tratamiento del cáncer de mama con receptor de estrógeno- $\alpha$  ( $\text{er}\alpha$ ) positivo y los antagonistas de andrógenos que contrarrestan las acciones de las hormonas en las células efectoras. (12) Se conocen dos tipos de fármacos antiandrógenos: los antiandrógenos esteroideos los cuales por sus acciones progestacionales también actúan suprimiendo las gonadotropinas y por lo tanto, disminuyen la testosterona plasmática (ciproterona, megestrol) y los antiandrógenos no esteroideos (antiandrógenos puros) los cuales presentan una estructura química no esteroidea y, a diferencia de los primeros, no poseen otra actividad hormonal. (16)

· Progestágenos: Su acción antiestrogénica se realiza a partir de dos mecanismos, la inhibición de la secreción de estrógenos a nivel del eje hipotalámico-hipofisario y su capacidad para interferir negativamente sobre la proliferación estrogénica a nivel celular. (16)

· Interferones: Son citocinas potentes con actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa. Se han identificado tres clases de interferones humanos: alfa, beta y gamma. El interferón alfa es un fármaco que actúa como la sustancia que produce de forma natural nuestro sistema inmunitario. (22) Reduce el crecimiento y la división de las células. Su mecanismo de acción reacciona con receptores de la membrana celular y el efecto farmacológico tiene lugar en el núcleo. Inducen, mediante un mecanismo intermedio, la expresión de determinados genes, con la correspondiente síntesis de proteínas, y la represión de otros. Es el más ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer. (17)

· Análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante: Es capaz de unirse a receptores específicos sobre las células gonadales para regular la síntesis y secreción de las hormonas gonadotróficas. Los receptores específicos LHRH se encuentran sobre expresados en cáncer de mama, próstata y ovárico. El tratamiento con análogos LHRH induce a un estado refractario al posterior estímulo, que se traduce en un descenso muy pronunciado de los niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) y, como consecuencia, de la producción de testosterona en el hombre y de estrógenos en la mujer. (18)

Por lo anterior, esta revisión de alcance pretende determinar qué biomarcadores son los que aportan mayor utilidad para realizar una efectiva vigilancia médica ocupacional en los trabajadores del sector salud expuestos a antineoplásicos.

### **Materiales y Métodos:**

Se realizó una revisión de alcance de la literatura entre los años del 2012 al 2022, en las bases de datos PUBMED, Science direct y Scopus. Se utilizó como algoritmo de búsqueda Antineoplastic Agents AND Occupational exposure AND Biomarkers tomando artículos en español e inglés y excluyendo los estudios realizados en animales. Posteriormente se eligieron aquellos que en su título o en el abstract tenían información relacionada con las palabras claves. Se excluyeron duplicados, que no tuvieran relación con el tema obteniendo un total de 24 artículos y se tuvieron en cuenta variables como tipo de biomarcador, tipo de sustancia en estudio, población en estudio, tiempos de exposición y mediciones ambientales.

Luego de realizar la estrategia de búsqueda se obtuvo un total de 141 artículos de las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus; los estudios duplicados fueron eliminados. Para la selección de los artículos se siguió un proceso de tres etapas en todas las fuentes de información elegidas, que se aplicó primero al título, luego al resumen y finalmente al texto completo. Se desarrolló una base de datos con la selección de artículos por cada etapa. En cada una de estas se verificaron los criterios de inclusión y exclusión, dicha selección fue realizada por los dos autores de manera independiente. De esta manera se obtuvieron 24 artículos que cumplieron con los criterios de elección.

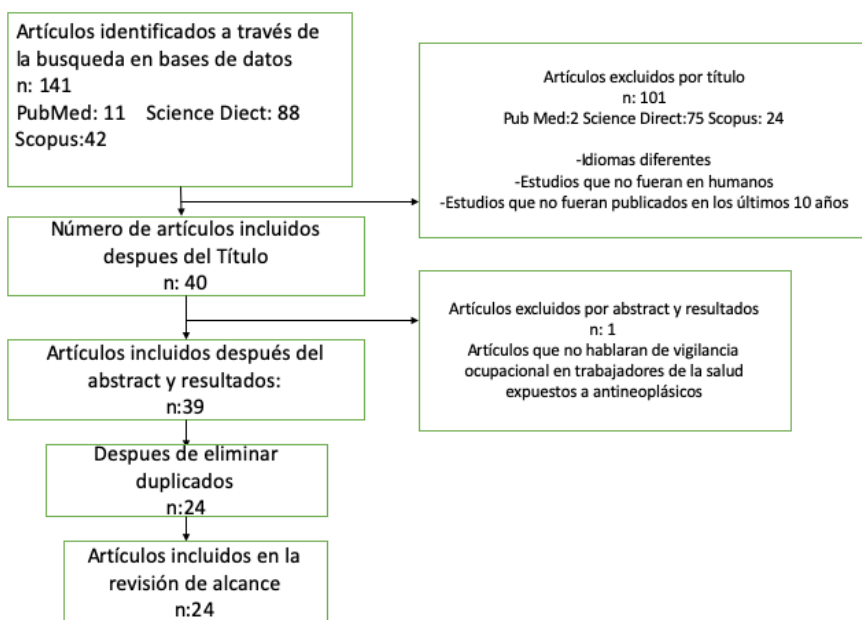
### **Consideraciones éticas**

De acuerdo con los principios establecidos en la Resolución No. 008430 de 1993 en el artículo 11, se identifica que la presente revisión no presenta riesgos, debido a que se utilizarán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, sin ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de la población a la que se refiere esta revisión.

## RESULTADOS

Esta revisión se enfocó en realizar una descripción general de los datos reportados en los últimos 10 años sobre la exposición a antineoplásicos (antineoplastic Drugs – AD) en entornos laborales del sector salud, evaluados a través del monitoreo biológico, para cargos específicos con mayor riesgo de exposición, siendo útil para adoptar algunas medidas para fortalecer el control de la exposición y definir estrategias actualizadas, adecuadas para la evaluación y gestión de riesgos en diferentes entornos. A continuación, se presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de artículos:

Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos



Los estudios han demostrado, que, para los AD, la vida media en sangre es corta y su concentración después de cada exposición disminuye rápidamente. Las mediciones de los metabolitos de los AD en la orina permiten un análisis mucho más amplio para analizar la muestra (19) incluso marcar trazas en sus fluidos biológicos.

Se considera que la inhalación y la adsorción por la piel o las mucosas son las principales vías potenciales de exposición. El contacto con la piel o las mucosas puede ocurrir accidentalmente en cualquier etapa del manejo de estas sustancias (transporte, preparación, administración y eliminación). La inhalación de polvos y aerosoles puede ocurrir a través de la aerosolización del producto (p. ej., al sacar la aguja a través de la tapa perforable o al abrir los viales). Otros medios de penetración en el cuerpo pueden considerarse eventos incidentales, como la contaminación de los ojos por salpicadura o el contacto de la mano con la boca que provoca la absorción de agentes antineoplásicos a través del tracto gastrointestinal.

Las propiedades químicas y físicas de los AD, la cantidad administrada, la disponibilidad de dispositivos de protección personal y/o equipos de protección colectiva y la habilidad del trabajador contribuyen a determinar el nivel de contaminación. (20)

## Biomonitoreo en orina

Un estudio realizado por Mansour et al. Tehran (21, 22) demostró que la CPA (Ciclofosfamida) evaluada en muestras de orina mediante cromatografía de gases, a partir de muestras obtenidas durante 3 veces al día por 5 días consecutivos de exposición, documentó una concentración de CPA superior al LOD (Límite inferior de detección) en personal de oncología de dos hospitales, con un rango de edad entre 22-40 años y con una historia de exposición laboral de 1-7 años en promedio. Esto permite identificar que AD como CPA, podría producir efectos sobre la salud del personal de oncología.

Antoine Villa et al, (23) indican que otros métodos analíticos para la cuantificación de biomarcadores urinarios de AD son la cromatografía líquida de alto rendimiento con espectrometría de masas en tándem, la cual se caracteriza por una alta sensibilidad y alta especificidad, a excepción del 5-fluorouracilo, que no es detectable en la orina con esta técnica. Para esta molécula, se analiza su metabolito urinario, alfa-fluoro-beta-alanina (FBAL) por que mejora el límite de cuantificación (LOQ) y permite caracterizar mejor la exposición individual. (24)

C.L. Ursini et al, Italia (25) recogieron muestras de orina durante las 24 horas, desde el inicio jornada de trabajo hasta el final del turno de trabajo diario, usando espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC-MS-MS) para detectar la presencia del principal metabolito de 5-FU, el aminoácido no natural alfa-fluoro-beta-alanina (AFBA). Los resultados analíticos de 3 hospitales, dieron positivo en al menos una muestra analizada; además se encontró una correlación entre la cantidad de AD y un biomarcador de exposición: el ensayo Buccal Micronucleus Cytome (BMCyt) el cual es un método mínimamente invasivo para estudiar el daño del ADN. Este método se usa cada vez más en estudios epidemiológicos moleculares para investigar el impacto de exposición a genotóxicos y el genotipo en el daño del ADN. Los resultados del ensayo BMCyt obtenidos en células bucales exfoliadas confirman la inducción de genotoxicidad particularmente en enfermeras que administran fármacos antineoplásicos y sugiere utilizar ambas herramientas (monitoreo personal y diario de exposición) para caracterizar mejor la exposición ocupacional a los medicamentos antineoplásicos (26)

Moretti et al. publicaron un estudio sobre el daño genético en trabajadores de la salud expuestos a fármacos antineoplásicos, en el cual midió tanto las aberraciones cromosómicas como la frecuencia de micronúcleos en trabajadores expuestos y un grupo de control en cinco hospitales italianos. Se informaron aumentos significativos en micronúcleos. (27,20)

Un estudio similar publicado por Yoshida et al. (28) en un hospital de Japón, se realizó el monitoreo de niveles de contaminación con ciclofosfamida (CP), gemcitabina (GEM) y fluorouracilo (5 FU) en el ambiente de trabajo, mediante pruebas de limpieza. Los niveles de exposición de los farmacéuticos fueron evaluados por las cantidades de CP y alfa-fluoro-beta-alanina (AFBA) en muestras de orina en 24 horas, al mismo tiempo que se recolectaron las muestras de las superficies de los equipos de sala de preparación; las concentraciones de CP, GEM y 5FU de todo el muestreo de limpieza fueron bajas cuando se contaba con las medidas de control como equipos de seguridad, manuales, capacitación, dispositivos de seguridad y protocolos de respuesta a emergencias. Por lo tanto, las instituciones deben apuntar a disminuir los niveles de contaminación y exposición a los medicamentos antineoplásicos hasta que sean indetectables. El desarrollo de estas estrategias de muestreo tiene el potencial de examinar la exposición laboral a los fármacos antineoplásicos para evaluar posibles superficies de carga transferibles de AD a la piel.

Sottani et al., 2007. (29) en su estudio propone muestreo de limpieza, el cual se realiza frotando con una ligera presión un trozo de papel de filtro suave sobre un tipo de superficie representativa y en almohadillas personales colocadas en superficies externas de batas de técnicos y personal de enfermería involucrado en la preparación y administración de medicamentos. Esta técnica de muestreo permite verificar la eficiencia de las BSC (Cabinas de Seguridad Biológica Ventiladas), durante las actividades más repetidas

de trabajadores. También se correlacionó con muestras de orina antes y después del turno de trabajo donde se analizaron la gemcitabina, ciclofosfamida.

Las mediciones de AD en la orina realizadas en este estudio, no mostraron ninguna concentración detectable de CP, IF y GEM, incluso en el caso del personal de enfermería que tuvo una posible exposición aguda. Las concentraciones más altas de drogas en la superficie estaban dentro de la sala de preparación o cerca del contenedor de residuos, en este estudio todos los hospitales investigados tenían contaminación residual de medicamentos tanto en las farmacias como en las áreas de pacientes, particularmente en las superficies del piso.

Marta Broto et al. demostraron que la contaminación de la superficie está muy extendida tanto en las áreas de preparación (encontraron cantidades detectables en la superficie exterior de los viales y armarios de seguridad), sino también en el suelo, en el pasillo adyacente al área del paciente y cerca de las sillas para administrar la solución del fármaco. La contaminación de superficies puede deberse a malas prácticas de manipulación y una limpieza inadecuada. Además, varios estudios demuestran evidencias que informan trazas de citostáticos en la orina del personal hospitalario (22) las buenas prácticas en cada lugar de trabajo en las unidades de farmacia especializadas y personal de enfermería especialmente capacitado, han reducido la concentración de medicamentos en muestras biológicas de trabajadores de la salud a niveles indetectables

Un biomarcador se caracteriza por documentar una clara correlación con la exposición y la concentración en la muestra tomada, la cual se debe correlacionar con el efecto en el tejido objetivo donde el peligro ejerce su actividad tóxica, y a su vez permitir monitorear el efecto de las medidas de protección; debe ser mínimamente invasivo y fácil de obtener la muestra. Para fines de rutina, la orina es la matriz más aceptada ya que se puede obtener en bases regulares de forma no invasiva. La concentración en orina refleja los niveles plasmáticos medios de la sustancia desde la última micción. (22)

#### **Biomonitoreo en muestras de aire.**

El aire exhalado también es una muestra no invasiva que se ha utilizado para medir sustancias químicas volátiles, el cabello se ha convertido en una matriz de muestra relevante que podría usarse para monitorización terapéutica de fármacos, pero no es recomendable para el biomonitoreo de la exposición ocupacional, ya que puede estar contaminado por el medio ambiente.

Para programas efectivos de biomonitoreo es importante el momento y la frecuencia de la recolección de muestras, debido a que los diferentes biomarcadores tienen diferentes vidas medias. En la actualidad, solo se utilizan métodos cromatográficos para la detección cuantitativa de fármacos citostáticos en fluidos corporales. (22)

#### **Biomonitoreo en muestras de sangre**

Dada la capacidad de la mayoría de los antineoplásicos para unirse activamente al ADN, induciendo así efectos genotóxicos, es de vital importancia evaluar el grado de daño genotóxico (30), por lo cual se considera que los linfocitos en sangre periférica, pueden ser un biomarcador útil para medir el daño de ADN inducido por los agentes antineoplásicos. (31)

Una investigación realizada por Rousell et, al, tanto en metabolitos urinarios como en la frecuencia de anomalías cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica, derivada de la exposición a fármacos como ciclofosfamida, cisplatino, doxorrubicin, etipósido y vincristina, muestra una asociación significativa con  $p < 0.001$  entre la exposición ocupacional a los antineoplásicos durante el transcurso de una jornada laboral normal y el aumento de las aberraciones cromosómicas en los trabajadores de la salud. Sin embargo, suele ser difícil evaluar con precisión si el uso apropiado de medidas de protección podría reducir la incidencia de daño genético en los trabajadores de la salud. (26)

El estudio efectuado por Massimo et, al, observó un aumento significativo en la frecuencia de micronúcleos en enfermeras expuestas, respecto a los controles, así como en la detección de aberraciones cromosómicas en sujetos expuestos frente a controles. Los resultados del estudio de Moretti, Grollino et, al, indican que, a pesar de las condiciones de seguridad controladas, el manejo de agentes antineoplásicos todavía representa un riesgo genotóxico considerable para el personal ocupacionalmente expuesto (20). El estrés oxidativo también se logró medir en otro estudio mediante el nivel de peroxidación de lípidos, el contenido de carbonilo de proteínas y la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, evaluadas en la sangre de los participantes encontrando que todos los biomarcadores evaluados aumentaron significativamente ( $p < 0.5$ ) en enfermeras en comparación con el grupo control. (32)

Algunos estudios realizados por Gajski, Gerić et, al, reportan la actividad cito/genotoxicidad combinada de una mezcla de fármacos antineoplásicos seleccionados hacia los linfocitos humanos encontrando que se observa un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) en el daño del ADN solo a la concentración más alta probada (10  $\mu\text{g/mL}$ ) después de 24 h de exposición. (33).

Se ha demostrado que la frecuencia de anomalías cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en poblaciones humanas sanas no solo es un biomarcador útil del daño genético asociado a la exposición (poblaciones que residen en entornos muy contaminados), sino que también se ha demostrado que es predictivo de un mayor riesgo de cáncer y mortalidad futuros. (34)

Otro estudio llevado a cabo por Mrdjanović, Šolajić et, al, evaluó el nivel de daño en el ADN, los parámetros de estrés oxidativo y el hemograma completo en un grupo de casos y controles con exposiciones a antineoplásicos como ciclofosfamida, etopósido, cisplatino y doxorubicina, mitomicina c, 5-fluorouracilo, metotrexato, vincristina, carboplatino y paclitaxel, con un promedio de administraciones de medicamentos antineoplásicos de 50 a 60 por día/por trabajador del hospital, frente a un segundo grupo en una unidad de radioterapia. El tiempo de exposición diario fue de 2 a 6 h dependiendo de la organización del trabajo. Las muestras de sangre de todos los participantes se recogieron durante un período de cuatro meses. Se analizaron las frecuencias de micronúcleos, el índice de proliferación que se analizó se hizo mediante microscopía óptica. Para el análisis del estrés oxidativo se usaron eritrocitos para determinar el nivel de peroxidación lipídica en plasma y la actividad catalasa (CAT), mientras que para valorar el nivel de peroxidación lipídica la medición se hizo en plasma. Se encontró que la actividad de CAT aumentó significativamente en los eritrocitos de los grupos expuestos en comparación con los controles, además el nivel de MDA en plasma aumentó significativamente en trabajadores de la salud ocupacionalmente expuestos a fármacos antineoplásicos además de deterioro en el hemograma completo. (34)

Un estudio comparó la extensión del daño genético encontrado en linfocitos en sangre periférica de personas expuestas a antineoplásicos, para establecer un rango de referencia de los parámetros del ensayo de micronúcleos de bloqueo de citocinesis de linfocitos (CBMN) y abordar la necesidad de cribado del estado genético dentro de los controles médicos periódicos. Se documentaron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios para el número total de MN y ciertos parámetros de inestabilidad del genoma, con valores más altos en la población expuesta a fármacos citostáticos, lo cual confirmó la capacidad de la prueba CBMN para servir como un biomarcador confiable de exposición a los antineoplásicos a largo plazo. (35)

En relación con el tipo de contacto durante la preparación y aplicación de los antineoplásicos, el tipo de contacto más frecuente con estos fármacos es durante la administración de fármacos antineoplásicos por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa, seguida de algunos otros pasos en todos los cuales es común que la exposición a los antineoplásicos sea principalmente a través de la piel de las enfermeras. (36)

Las principales rutas de exposición profesional son la inhalación y la adsorción por la piel o las mucosas durante la preparación y administración de la terapia y la limpieza del polvo y los derrames causados por la rotura de las tabletas. (34)

### **Hallazgos en superficies**

Dentro del seguimiento de los trabajadores expuestos, el muestreo de superficies es una herramienta útil para identificar fuentes de contaminación ambiental, ya que permite implementar medidas correctivas y de procesos de descontaminación de superficies, sin embargo, se debe tener en cuenta que es una herramienta complementaria al biomonitoreo (23),

Los niveles de medicamentos contra el cáncer encontrados en el monitoreo ambiental de las superficies del lugar de trabajo y en el aire en las áreas de preparación de medicamentos, reflejan la eficacia de las medidas para eliminar la contaminación del lugar de trabajo, pero no se puede suponer que estos niveles representan la exposición de los trabajadores de la salud. (27)

A continuación, se presenta la tabla resumen con los 10 estudios más representativos incluidos en la presente revisión de alcance de la literatura.

**Tabla 1. Estudios que evalúan la exposición ocupacional a DA a través de monitoreo biológico**

No.	Título del artículo /autores	País/año	Tipo estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Características/Población	Resultados teniendo en cuenta las diferentes variables que se tuvieron en cuenta. Incluir datos estadísticos
1	Exposure to Antineoplastic Drugs in Occupational Settings: A Systematic Review of Biological Monitoring Data Leso, Veruskaa S Leso V.;Sottani, Cristinab Sottani C.;Santocono, Carolinaa Santocono C.;Russo, Francescoa Russo F.;Grignani, Elenab Grignani E.;Iavicoli, Ivoa	Italia, 2002	Revisión Sistemática	Se realizaron búsquedas de estudios publicados entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2021 en PubMed, Scopus, ISI Web of Knowledge, como bases de datos principales, y citas hacia adelante y hacia atrás	Monitoreo biológico de exposición ocupacional a AD el fin de extrapolar información útil para mejorar las estrategias de evaluación y gestión de riesgos en los lugares de trabajo	Farmacéuticos y asistentes de farmacia, enfermeras, médicos, trabajadores de servicios ambientales ( conserjes y cuidadores), transportistas y receptores, trabajadores de lavanderías industriales y trabajadores de la fabricación de productos farmacéutico	Se detectaron porcentajes decrecientes de muestras de orina positivas para CPA e IP en el período examinado de 2015 a 2021, y estudios más recientes no lograron determinar las concentraciones de AD en muestras biológicas, tal vez en relación con mejores prácticas de trabajo. La presencia de CPA y/o sus metabolitos se incrementó 6 y 6,5 veces en farmacéuticos y enfermeros,

2	<p>The Oxidative Stress Parameters as Useful Tools in Evaluating the DNA Damage and Changes in the Complete Blood Count in Hospital Workers Exposed to Low Doses of Antineoplastic Drugs and Ionizing Radiation  Jasminka Mrdjenovic, Slavica Šolajic, ranislava Srdanovic onic'Višnja Bogdanovic, Karaba-Jakovljević Dea, Nebojša Kladar and Vladimir Juriši</p>	Estados Unidos, 2015	Estudio Transversal	<p>Se recolectaron cuestionarios prospectivos con muestras de orina cronometradas de 8 horas del personal de enfermería y farmacia que reportaron eventos de derrame de drogas en el centro de infusión de 1 centro académico de salud</p>	<p>Evaluar prospectivamente los derrames de drogas usando medidas biológicas y correlacionar los derrames de drogas con factores organizacionales.</p>	<p>86 sujetos del Instituto de Oncología de Vojvodina, que representaron un grupo expuesto y 24 individuos como grupo de control.</p>	<p>La frecuencia de MN en los grupos de trabajadores del hospital Antineoplásicos e Irradiación fue mayor que los valores del grupo control (Antineoplásicos: 14,77 e Irradiación: 13,26 vs. Control: 10,37), sin una significación estadística. La frecuencia Mononucleótidos en el manejo grupal de los Antineoplásicos fue mayor que en el grupo expuesto a Irrad. Los valores del índice de proliferación (PI) fueron inversamente proporcionales a la frecuencia de Mononucleótidos</p>
3	<p>Evaluation of Genetic Damage in Persons Occupationally Exposed to Antineoplastic Drugs in Serbian Hospitals  Jelena Pajic, Branislav Rovcanin and Boban Rakic</p>	Serbia, 2021	Estudio Transversal	<p>201 sujetos de control y 222 sujetos expuestos en busca de daño genético.</p>	<p>Evaluar los micronúcleos como un marcador de detección médica preventiva para personas expuestas ocupacionalmente a antineoplásicos</p>	<p>El grupo expuesto se sometió a una rotación semanal a diferentes lugares de trabajo (preparación, administración y atención al paciente, incluido el manejo de sus productos de excreción)</p>	<p>Los análisis estadísticos se realizaron por separado para los grupos control y expuestos, La mediana de MN fue <math>8 \pm 5</math> para los controles y <math>10 \pm 8</math> para el grupo expuesto. El número de micronúcleos varió de 1 a 21 en los controles y de 2 a 29 en el grupo expuesto. La mayoría de los sujetos no expuestos tenían 6 o 7 MN, mientras que la mayoría los sujetos expuestos tenían 12 MN en sus células BN. El límite superior (IC95%) fue 15 MN para controles y 24 MN para personas expuestas.</p>

4	Biological Monitoring of the Oncology Healthcare Staff Exposed to Cyclophosphamide in Two Hospitals in Tehran Mansour Rezazadeh Azari, Mohammad Esmail Akbari	Irán, 2019	Experimental Transversal	Se obtuvieron muestras estándar de orina de un hombre sano sin tener ninguna exposición a la droga CPA. Las muestras de orina estándar de CPA dentro del rango de concentración de 0,02 a 50 microgramos por litro ( $\mu\text{g/L}$ ) se prepararon diluyendo la solución madre de orina. Se añadió ifosfamida (IFO) como estándar interno a una concentración de 20 $\mu\text{g/L}$ .	Validar un método para analizar ciclofosfamida (CPA) en muestras de orina como el biomarcador de exposición del personal de oncología de dos hospitales en Teherán	Dos hospitales de Teherán incluyeron 3 salas de preparación, 49 camas de hospitalización y 10 ambulatorias trabajando en dos salas de oncología. Los participantes del estudio fueron técnicos de farmacia, enfermeras y trabajadores auxiliares con al menos 1 año de empleo	Concentraciones de CPA en orina como biomarcador de exposición del personal de oncología se detectaron dentro del rango de 0,52 a 21,4 $\mu\text{g/L}$ . La presencia de drogas en la orina del 31% (10 de 32) de dos empleados del hospital indican el potencial de monitoreo biológico para el reconocimiento de la enfermedad del trabajador.
5	Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach Massimo Moretti · Maria Giuseppa Grollino · Sofia Pavanello · Roberta Bonfiglioli · Milena Villarini	Italia, 2015	Multicéntrico	Enfermeras ocupacionalmente expuestas a Antineoplásicos (n = 71) y no expuestas a Antineoplásicos (n = 77; control) de forma voluntaria en cinco hospitales del norte y centro de Italia	Evaluar el nivel actual de exposición ocupacional a Antineoplásicos y cualquier daño citogenético potencialmente asociado en el hospital enfermeras que manejan rutinariamente la Antineoplásicos	Los trabajadores de la salud de forma voluntaria de cinco departamentos del hospital en el norte y centro de Italia, el estudio se llevó a cabo en personas sanas y sujetos femeninos no fumadores. Criterios de exclusión, junto con género masculino y tabaquismo activo, también se incluyó radiografía, radioterapia o quimioterapia en los últimos 12 meses.	Se observó un aumento significativo en la frecuencia de NM ( $5,30 \pm 2,99$ y $3,29 \pm 1,97$ ; valores medios $\pm$ desviación estándar; $p < 0,0001$ ) en enfermeras expuestas versus controles, así como en la detección de AC ( $3,30 \pm 2,05$ y $1,84 \pm 1,67$ ; $p < 0,0001$ ), sujetos expuestos frente a controles

6	Antineoplastic drug occupational exposure: a new integrated approach to evaluate exposure and early genotoxic and cytotoxic effects by no-invasive Buccal Micronucleus Cytome Assay biomarker. Ursini CL, Omodeo Salè E, Fresegna AM, Ciervo A, Jemos C, Maiello R, Buresti G, Colosio C,	Italia. 2019	Multicéntrico	95 trabajadores de tres grandes hospitales oncológicos italianos, 42 sujetos expuestos, de los cuales 17 eran técnicos o enfermeros que preparaban un fármaco neoplásico y 25 eran enfermeros que los administraban	Evaluar los efectos genotóxicos y citotóxicos de la exposición a fármacos antineoplásicos del personal que prepara y administra dichos fármacos en tres hospitales de oncología en Italia	Trabajadores empleados en tres grandes hospitales oncológicos italianos, hombre y mujeres con una antigüedad de trabajo de 12-18 años	El seguimiento personal y del lugar de trabajo de algunas drogas se midió el metabolito urinario de 5-FU ( $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina). Se utilizó el ensayo Buccal Micronucleus Cytome (BMCyt) para evaluar el daño del ADN y otras anomalías celulares. Se reportó contaminación con GEM y 5-FU en el 68 % y el 42 % de las muestras de toallitas/hisopos.
7	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. M.Villarini V.Gianfredi S.Levorato S.VanniniaT. Salvatoria M.Moretti	Italia,2016	Metanálisis	24 estudios, publicados entre 1988 y 2015, que midieron MN en linfocitos de sangre periférica .en trabajadores de la salud ocupacionalmente expuestos a Antineoplásicos	Realizar un metanálisis y proporcionar una metaestimación del efecto genotóxico	Las búsquedas electrónicas en las bases de datos MedLine/PubMed y Scopus identificaron 143 registros en su conjunto: 87 referencias provenían de MedLine/PubMed y 56 de Scopus; 38 referencias de 143 eran duplicadas (identificadas mediante el uso del administrador de referencias y verificaciones manuales)	En 15 de los 24 estudios (62,5 %), se reconocieron frecuencias aumentadas de MN en los sujetos expuestos en comparación con los controles. El metanálisis de la frecuencia de MN de los estudios combinados confirmó una asociación entre la exposición ocupacional a ANPD y los efectos citogenéticos con una meta estimación general de 1,67 [IC 95 %: 1,41–1,98].

8	<p>A multicenter study of biological effects assessment of pharmacy workers occupationally exposed to antineoplastic drugs in Pharmacy Intravenous Admixture Services, Jingjing Zhang, Jianan Bao, Renying Wang, Zhou Geng, Yao Chen, Xinchun Liu, Yongzhong Xie.</p>	China, 2016	Multicéntrico	<p>Entre septiembre de 2013 y abril de 2014, 158 trabajadores de PIVAS, compuestos por farmacéuticos y enfermeros, expuestos a AD en su trabajo en diez hospitales chinos participaron como grupo expuesto en este estudio.</p>	<p>Evaluar los efectos biológicos de la exposición a fármacos antineoplásicos (DA) en PIVAS (Servicio de mezclas intravenosas de farmacia) en diez hospitales</p>	Farmacéuticos y enfermeros, de hospitales chinos	<p>La concentración urinaria de 8-OHdG/Cr en 158 trabajadores ocupacionalmente expuestos a AD fue de <math>22,05 \pm 17,89</math> ng/mg Cr, que fue significativamente mayor que los niveles observados en una población de control (<math>17,36 \pm 13,50</math> ng/mg Cr (P = 0,014))</p>
9	<p>Oxidative stress induced in nurses by exposure to preparation and handling of antineoplastic drugs in Mexican hospitals: a multicentric study. Gómez-Oliván LM, Miranda-Mendoza GD, Cabrera-Galeana PA, Galar-Martínez M, Islas-</p>	México, 2014	Multicéntrico	<p>El grupo de enfermeros ocupacionalmente expuestos (OE) estuvo compuesto por 30 individuos con edades comprendidas entre 25 y 35 años. El grupo control incluyó a 30 enfermeras que no estaban ocupacionalmente expuestas a la preparación y manipulación de AD y cuyas características antropométricas y bioquímicas eran similares a las del grupo OE.</p>	<p>Impacto de la exposición involuntaria a fármacos antineoplásicos (DA) en un grupo de enfermeras en diversos hospitales de México</p>	Grupo de enfermeros ocupacionalmente expuestos	<p>Todos los biomarcadores evaluados aumentaron significativamente (<math>p &lt; 0,5</math>) en las enfermeras de OE en comparación con el grupo de control. Los resultados muestran que la evaluación de biomarcadores de SG es recomendable para evaluar la exposición a EA en enfermeras.</p>

10	<p>Effects of orally administered antioxidants on micronuclei and sister chromatid exchange frequency in workers professionally exposed to antineoplastic agents,</p> <p>Jasminka Mrđanović, Saša Jungić, Slavica Šolajić, Višnja Bogdanović, Vladimir Jurišić,</p>	Bosnia Herzegovina, 2012	Prospectivo	Las enfermeras tomaron la mezcla antioxidante Oligogal Se®, compuesta por vitaminas C, E, A y selenio, una cápsula al día, durante un período de 6 meses.	Se analizaron los efectos del fármaco antioxidante comercial Oligogal Se® sobre la protección del genoma	20 mujeres voluntarias sanas no expuestas como grupo de sujetos no expuestos y 15 enfermeras de oncología de la Clínica de Oncología, Centro Clínico de Banja Luka. Durante la preparación y administración en el Departamento de Oncología se utilizaron los siguientes citostáticos: ciclofosfamida, etopósido, cisplatino y doxorubicina, mitomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, vincristina, carboplatino y paclitaxel	La frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) y micronúcleos (MN) en el grupo expuesto fue significativamente mayor en comparación con el grupo control (SCE, $p < 0,05$ ; MN, $p < 0,01$ respectivamente). Después de la suplementación con antioxidantes, la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos disminuyó ( $p < 0,05$ ) en comparación con los valores del inicio del estudio.
----	---	--------------------------	-------------	---	--	---	--

## **Discusión:**

En los estudios de casos y controles, estos trabajadores todavía muestran un aumento estadísticamente significativo en el daño del ADN, la mutagenicidad urinaria o las aberraciones cromosómicas en comparación con los controles. Los fármacos citostáticos/citotóxicos se encuentran entre los riesgos químicos más importantes identificados entre los profesionales de la salud. No se han establecido todavía los límites de exposición recomendados por NIOSH (RELS). La razón principal radica en la falta de información científica para establecer biomarcadores apropiados es por esto que las agencias reguladoras o gubernamentales no han aprobado reglamentos ni lineamientos con respecto a protocolos de tratamiento personalizado o de exposición (22)

En la revisión encontramos que los estudios de vigilancia generalmente se enfocan solo en una pequeña muestra de los medicamentos antineoplásicos actualmente en uso. Por lo tanto, faltan datos de contaminación y exposición en la gran mayoría de estos medicamentos, que a menudo se preparan y administran en combinación. También se evidenció que algunos estudios describen las características de la población y tiempos de exposición y otros solamente el monitoreo realizado, se omiten algunos factores como el tabaquismo que puede ser confusores al aumentar el recuento de reticulocitos, así como la edad y el género con respecto a la frecuencia de micronúcleos, además de mencionar diferentes tipos de antineoplásicos en cada estudio limitando así la comparación de estos. En general, aunque algunos de los parámetros de las pruebas de los trabajadores hospitalarios ocupacionalmente expuestos fueron significativamente diferentes en comparación con los controles, no hubo un acuerdo general sobre los parámetros sanguíneos específicos en la evaluación de los riesgos para la salud a largo plazo. (34)

En cuanto a la toxicidad laboral, los trabajadores de hospitales que manipulan antineoplásicos están expuestos a mezclas y los fármacos podrían tener un efecto sinérgico por los diferentes mecanismos de acción lo que desencadena su diferente potencial para inducir daño en el genoma de los trabajadores hospitalarios, por lo que la toxicología ocupacional representa una amplia área de estudio de los posibles efectos nocivos para la salud de los trabajadores (34)

Las actividades con mayor riesgo de exposición ocupacional, se destaca las funciones de manipulación de fármacos antineoplásicos y la administración de este tipo de sustancias citotóxicas, para mitigar los riesgos es importante adaptar un área de uso exclusivo para este objetivo y el empleo de medidas de protección personal como el uso de guantes, bata, tapabocas y gafas para reducir la posibilidad de que se presenten efectos en los trabajadores, además es imprescindible durante este proceso, la utilización de una cámara de flujo de aire laminar vertical.

Lo mencionado anteriormente limita la posibilidad de contar con un único biomarcador específico que sirva como elemento estructural para realizar la vigilancia epidemiológica de los trabajadores expuestos a antineoplásicos, sin embargo, las pruebas de genotoxicidad como el test de micronúcleos, pueden ser una alternativa para la detección temprana de cambios que pueden revertirse al reducir o suspender la exposición.

## **Conclusiones**

-En los estudios de casos y controles, los trabajadores mostraron un aumento estadísticamente significativo en el daño del ADN a través de la prueba de aberraciones cromosómicas en comparación con los controles.

-Los fármacos antineoplásicos se encuentran entre los riesgos químicos más importantes identificados entre los profesionales de la salud. A pesar de ello no se han establecido todavía los límites de exposición

recomendados por NIOSH, la razón principal es la falta de información científica para establecer biomarcadores apropiados es por esto que las agencias reguladoras o gubernamentales no han aprobado reglamentos ni lineamientos con respecto a protocolos de tratamiento personalizado o de exposición.

-El biomonitoreo de la exposición ocupacional se puede realizar en orina a través de cromatografía de gases de alto rendimiento con espectrometría para detección del metabolito 5-FU, así como el ensayo Buccal Micronucleus Cytome en células bucales y en muestras de sangre encontrando daño en el ADN.

### **Recomendaciones:**

Se recomienda la preparación en una cabina de seguridad biológica diseñada y operada para garantizar la protección del producto que se manipula, así como de las enfermeras y el medio ambiente. En todos los casos, los trabajadores de la salud deben recibir capacitación formal para que, además de ser conscientes del riesgo que implican, puedan minimizarlo con métodos de trabajo adecuados. (32)

Para prevenir la exposición a los medicamentos antineoplásicos, las pautas también recomiendan que los trabajadores de la salud usen equipo de protección personal y manipulen los medicamentos en un gabinete de seguridad biológica (BSC) ubicado en una habitación separada utilizada solo para el manejo de medicamentos antineoplásicos. (28)

---

### **Referencias bibliográficas**

1. Benedí J, Gómez del Río MÁ. Fármacos antineoplásicos. 2006. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacos-antineoplasticos-i--13084621>
2. Ministerio de salud de Colombia M de S y. PS. Incidencia del cáncer se redujo en los últimos 3 años.2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Incidencia-del-cancer-se-redujo-en-los-ultimos-3-anos.aspx>
3. Ministerio de salud de Colombia. Plan decenal para el control del cáncer en Colombia 2012-2021. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología, ESE. Disponible en [https://www.minsalud.gov.co/Documents/Plan-Decenal-Cancer/PlanDecenal\\_ControlCancer\\_2012-2021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Documents/Plan-Decenal-Cancer/PlanDecenal_ControlCancer_2012-2021.pdf)
4. Martinez M, Lopez A. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. 2014 feb. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Disponible en <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956>
5. Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas del cáncer. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
6. American Cancer Society. Factores de riesgo para el cáncer de próstata. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
7. Noticias ONU. La incidencia del cáncer continúa en ascenso. 2018. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2018/09/1441382>

8. Huang X, Gao C, Cai W, Tao Y, Zhong X, Liu H, et al. Effect of occupational exposure to antineoplastic drugs on DNA damage in nurses: a cross-sectional study. *Occup Environ Med*. 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969777/>
9. Varas M, Gomero G. Administración de medicamentos antineoplásico en pacientes pediátricos. Servicio de salud Metropolitano Occidente. 2014. Disponible en [http://www.hsjd.cl/Intranet/Calidad/Servicios%20de%20Apoyo/APQ-1/1.3/Administracion%20de%20medicamentos%20antineoplasticos%20en%20pacientes%20pediatricos\\_1.pdf](http://www.hsjd.cl/Intranet/Calidad/Servicios%20de%20Apoyo/APQ-1/1.3/Administracion%20de%20medicamentos%20antineoplasticos%20en%20pacientes%20pediatricos_1.pdf)
10. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS PARA TRABAJADORES PROFESIONALMENTE EXPUESTOS A AGENTES CITOSTÁTICOS. 2014. Disponible en <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
11. Benedi J, Gomez M. Fármacos antineoplásicos. Facultad de Farmacia UCM. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacos-antineoplasticos-i--13084621>
12. Muñoz Cendales, Diego Ricardo, & Cuca Suárez, Luis Enrique. (2016). Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP). *Revista Colombiana de Cancerología*. 2016. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2015.10.002>
13. Instituto Nacional de Cancerología. Servicios Oncológicos en Colombia. 2017. Disponible en [https://www.cancer.gov.co/recursos\\_user/files/libros/archivos/2017.Bolet%C3%ADn%20de%20servicios%20onc%C3%B3logicos](https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/2017.Bolet%C3%ADn%20de%20servicios%20onc%C3%B3logicos)
14. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. Disponible en [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1999/199904133295/anx\\_3295\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1999/199904133295/anx_3295_es.pdf)
15. Gutierrez Y. Actividad antitumoral de interleucina-2. Universidad Autónoma de Nuevo Leon. 1997. Disponible en <http://eprints.uanl.mx/494/1/1020118499.PDF>
16. Vries A, Zwart W, Efectos de la farmacogenética sobre la farmacocinética y la farmacodinámica del tamoxifeno. *Farmacocinética Clínica*. 2015. Disponible en [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/pmc/articles/PMC4513218/?\\_x\\_tr\\_sl=auto&\\_x\\_tr\\_tl=es&\\_x\\_tr\\_hl=es&\\_x\\_tr\\_pto=wapp](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/pmc/articles/PMC4513218/?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=wapp)
17. Benci JL, Johnson LR, Choa R, Xu Y, Qiu J, Zhou Z, Xu B, Ye D, Nathanson KL, June CH, Wherry EJ, Zhang NR, Ishwaran H, Hellmann MD, Wolchok JD, Kambayashi T, Minn AJ. Opposing Functions of Interferon Coordinate Adaptive and Innate Immune Responses to Cancer Immune Checkpoint Blockade. *Cell*. 2019 Aug 8;178(4):933-948.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.019. PMID: 31398344; PMCID: PMC6830508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830508/>
18. Alfaya L, Camacho X. Hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH): potencial agente de oncología molecular. Universidad de la República. 2018. [https://www.dnsffaa.gub.uy/media/images/rev37-vol-2\\_-5-articulos-originales-hormona-liberadora-de-la-hormona-luteinizante-lhrh-potencial-age-1.pdf?timestamp=20190426120934](https://www.dnsffaa.gub.uy/media/images/rev37-vol-2_-5-articulos-originales-hormona-liberadora-de-la-hormona-luteinizante-lhrh-potencial-age-1.pdf?timestamp=20190426120934). Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH): potential agent of molecular oncology

19. Veruscka L, Sottani C, Santocono C, Russo F. Exposure to Antineoplastic Drugs in Occupational Settings: A Systematic Review of Biological Monitoring Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35329423/>
20. Moretti M, Giuseppa M, Pavanello S. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. *Springer Link*. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362515/>
21. Azari M, Akbari M, Abdollahi M, Mirzaei H. Biological monitoring of the oncology healthcare staff exposed to cyclophosphamide in two hospitals in Tehran. *International Journal of Cancer Management*. 2019. Disponible en <https://brieflands.com/articles/ijcm-86537.html>
22. Broto M, Galve R, Marco P. Bioanalytical methods for cytostatic therapeutic drug monitoring and occupational exposure assessment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2017. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993617300262>
23. Villa A, Molimard M, Bignon E. Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study. *BMJ Journals*. 2019. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712349/>
24. Instituto Nacional de Cancerología. Infografías cáncer en cifras INC 2020 - Instituto Nacional de Cancerología. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/medios-comunicacion-1/infografias/infografias-cancer-cifras-inc-2020>
25. Ursini C, Omodeo E, Fresegna A. Antineoplastic drug occupational exposure: a new integrated approach to evaluate exposure and early genotoxic and cytotoxic effects by no-invasive Buccal Micronucleus Cytome Assay biomarker. *Toxicology Letters*. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31465813/>
26. Roussel C, Witt K, Shaw P. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416576/>
27. Mathias P, Connor T, B'Hymer C. A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers. *Journal of Chromatography B*. 2017. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28654869/>
28. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *The Annals of Occupational Hygiene*. 2013. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002276/>
29. Sottani C, Porro B, Imbriani M. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicology Letters*. 2012. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427411001275>
30. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S. 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. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2016. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383574216300382>

31. Zhang J, Bao J, Wang R. A multicenter study of biological effects assessment of pharmacy workers occupationally exposed to antineoplastic drugs in Pharmacy Intravenous Admixture Services. *Journal of Hazardous Materials*. 2016. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389416303387>
32. Gómez L, Miranda G, Cabrera P. Oxidative stress induced in nurses by exposure to preparation and handling of antineoplastic drugs in Mexican hospitals: a multicentric study. *Medicina oxidativa y longevidad celular*. 2014. Disponible en <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/858604/>
33. Gajski G, Gerić M, MarijaDomijan A. Combined cyto/genotoxic activity of a selected antineoplastic drug mixture in human circulating blood cells. *Chemosphere*. 2016. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653516312486>
34. Jasminkaa M, Šolajić M, Branislavab D, Srđenović B, Višnja B. The oxidative stress parameters as useful tools in evaluating the dna damage and changes in the complete blood count in hospital workers exposed to low doses of antineoplastic drugs and ionizing radiation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Disponible en <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/16/8445>
35. Pajic Jelena, Rovcanin B, Rakic B. Evaluation of Genetic Damage in Persons Occupationally Exposed to Antineoplastic Drugs in Serbian Hospitals. *Annals of Work Exposures and Health*. 2021. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33886965/>
36. Mrđanovića J, JungiC S, Šolajić S. Effects of orally administered antioxidants on micronuclei and sister chromatid exchange frequency in workers professionally exposed to antineoplastic agents. *Food and Chemical Toxicology*. 2012. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691512003110>