

# Control biológico de la exposición laboral a citostáticos en personal sanitario. Ensayo de mutagenicidad urinaria

## *Biological monitoring of occupational exposure to cytostatic agents. Urinary mutagenicity assay*

<sup>1</sup> Centro Nacional de Condiciones de Trabajo  
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo  
Barcelona

<sup>2</sup> Unión de Mutuas  
Castellón

Solans Lampurlanés X.<sup>1</sup>  
Ballester Gimeno R.<sup>2</sup>  
Pérez Nicolás J.<sup>1</sup>

### RESUMEN

El objetivo del estudio ha sido la evaluación de la exposición ocupacional a citostáticos de 13 individuos del servicio de farmacia y oncología de un hospital mediante un ensayo de control biológico. Como grupo control del estudio participaron once trabajadores del área administrativa del mismo hospital. En el grupo expuesto se diferenció entre exposición directa, producida por la preparación y/o administración de estas sustancias, y exposición indirecta, derivada del aseo de enfermos, obtención de muestras biológicas en pacientes de quimioterapia y la manipulación de residuos. En este último caso, la posible exposición se puede producir tanto con la propia sustancia, como con sus correspondiente metabolitos.

Se obtuvieron muestras de orina de 24 horas tras tres días consecutivos de trabajo, que se analizaron mediante el ensayo de mutagenicidad urinaria test de Ames con las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium* sin y con activación metabólica S9.

No se han obtenido diferencias significativas en la actividad mutagénica en orina de la población expuesta comparada con la población control. Este mismo resultado se ha obtenido al comparar los dos grupos de exposición, directa e indirecta. Únicamente se ha detectado excreción de mutágenos en la orina de los individuos fumadores con la cepa TA98 y activación metabólica. En un 20% del total de la población estudiada no se han obtenido resultados al provocar su orina toxicidad para *Salmonella typhimurium*.

**Palabras clave:** *Exposición ocupacional, citostáticos, control biológico, mutagenicidad urinaria, test de Ames.*

Solans Lampurlanés X, Ballester Gimeno R, Pérez Nicolás J  
Control biológico de la exposición laboral a citostáticos en personal sanitario. Ensayo de mutagenicidad urinaria  
*Mapfre Medicina, 2004; 15: 83-89*

### ABSTRACT

The aim of this study was to assess the occupational exposure to cytostatics of thirteen pharmacy and oncology unit workers by means of a biological monitoring test. Eleven office clerks from the same hospital were regarded as the control group. In the present study direct and indirect exposure were differentiated. Direct exposure occurred in the preparation and administration of cytostatic drugs. On the other hand, indirect exposure involved handling of waste products in administration of cytostatic drugs or biological fluids of patients treated with those drugs. In the later case, it should be kept in mind the possibility of the contact with the cytostatic drugs or with their corresponding metabolites.

A 24-hour urine sample was collected for each worker after three-day work shift. Urine samples were analysed for mutagenicity according to Ames test using the *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100 with and without S9 metabolic activation.

Urine mutagenicity activity did not produce a statistically difference between the exposed and control groups. The same result was obtained in the comparison of urine mutagenicity activity between direct and indirect exposure groups. An excretion of mutagens in urine for smoking individuals with the TA98 strain and metabolic activation was observed. *Salmonella typhimurium* presented a toxic response for the urine of the 20% of the total population studied.

**Key words:** *Occupational exposure, cytostatic agents, biological monitoring, urinary mutagenicity, Ames test.*

Solans Lampurlanés X, Ballester Gimeno R, Pérez Nicolás J  
Biological monitoring of occupational exposure to cytostatic agents. Urinary mutagenicity assay  
*Mapfre Medicina, 2004; 15: 83-89*

### Correspondencia:

X. Solans Lampurlanés  
Centro Nacional de Condiciones de Trabajo  
Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo  
C/ Dulcet, 2-10  
08034 Barcelona

**Fecha de recepción:** 19 de junio de 2002

## INTRODUCCIÓN

---

Los agentes antineoplásicos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias que tienen la facultad de inhibir el desarrollo de los tumores deteniendo la división celular y eliminando las células tumorales. Dependiendo de su mecanismo de actuación, se pueden dividir en distintas categorías: alquilantes (crean puentes intracatenarios por alquilación entre las dos cadenas de ADN), anti-metabolitos (bloquean la síntesis de ADN o ARN), antibióticos (interfieren con los procesos de transcripción del ADN) y antimitóticos (actúan sobre el mecanismo mitótico necesario para la cariocinesis).

Debido al mecanismo de actuación de estas sustancias, sobre el material genético, y la conocida acción mutagénica y cancerígena de algunos de ellos (1, 2) se explica el interés por el potencial riesgo ocupacional entre el personal sanitario, derivado de la exposición continuada a estos agentes a bajas concentraciones.

Desde que Falck *et al.* (3) en 1979 pusieran de manifiesto, mediante un ensayo bacteriano, la presencia de actividad mutagénica en orinas obtenidas en un colectivo de enfermeras que manipulaban citostáticos, el ensayo de mutagenicidad urinaria con *Salmonella typhimurium* (Test de Ames) se ha empleado como indicador biológico para la evaluación de esta exposición (4, 5), detectando la excreción de mutágenos por la orina en grupos expuestos (6, 7). Asimismo, se han observado incrementos en la frecuencia de aberraciones cromosómicas (8-10), intercambio de cromátidas hermanas (10, 11) y micronucleos (12, 13) en linfocitos de sangre periférica.

Sin embargo, también se han obtenido resultados negativos en estudios realizados frente a exposiciones aparentemente similares a las anteriores, no detectando incrementos en la actividad mutagénica urinaria (14, 15) ni diferencias significativas en la frecuencia de aberraciones cromosómicas (16, 17), intercambio de cromátidas hermanas (9, 17) o micronucleos (18) entre el grupo expuesto y el grupo control, provocando la discusión en cuanto a su validez como indicadores biológicos frente a esta exposición. En cualquier caso no hay que olvidar que, frente a una teórica misma exposición, intervienen distintas variables que pueden explicar las diferencias en los resultados obtenidos.

En este trabajo se ha evaluado la exposición laboral a citostáticos, mediante un ensayo de mutagenicidad urinaria, en un colectivo hospitalario que manipula estas sustancias, y que comprende tanto el personal que realiza la preparación y/o ad-

ministración como el personal encargado del aseo de enfermos, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### Población

El estudio se ha realizado con la participación de un total de 24 individuos: 13 con exposición a citostáticos, pertenecientes a personal de enfermería del servicio de oncología y farmacia, y 11 individuos del área administrativa del hospital, que constituyen el grupo control, sin ningún contacto con antineoplásicos u otros agentes potencialmente genotóxicos.

En el grupo expuesto se pueden diferenciar las siguientes actividades: preparación (un individuo), administración (cuatro individuos) y preparación y administración (dos individuos). Los otros seis individuos de este grupo realizan tareas tales como el aseo de enfermos en tratamiento por quimioterapia, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas, que no implican una manipulación directa de los citostáticos, pero sí una potencial exposición indirecta.

En el total de la población estudiada se pueden distinguir ocho individuos fumadores: cuatro que fuman entre 15-30 cigarrillos día y cuatro que fuman entre 3-6 cigarrillos día.

### Cuestionario

Todos los individuos participantes en el estudio completaron un cuestionario relativo a su exposición ocupacional a citostáticos el día de obtención de las muestras de orina, donde se contemplaban las tareas realizadas, tiempo de exposición y las medidas preventivas adoptadas.

Asimismo, tanto en el grupo expuesto como en el grupo control se obtuvo también un cuestionario general relativo a potenciales exposiciones extralaborales a agentes genotóxicos tales como el tabaco, así como tratamientos médicos que pudieran provocar interferencias en los resultados del ensayo.

### Medidas preventivas del personal que manipula los citostáticos

La preparación de los citostáticos se ha realizado en una cabina de flujo laminar vertical, con

el uso de guantes de látex y mascarilla quirúrgica. La administración se realiza con guantes de látex y, sólo en ciertos casos, mascarilla quirúrgica. El personal dedicado al aseo de enfermos, recogida de orinas y manipulación de residuos y excretas generalmente emplean guantes de látex y, en algunos casos, mascarilla quirúrgica.

Entre los citostáticos manipulados el día de obtención de las muestras de orina se encuentran: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo, epirrubicina, doxorubicina, etopósido, carmustina, vincristina y cisplatino.

### Nivel de exposición

El tiempo de exposición en la jornada en que se obtuvieron las muestras de orina varía entre las distintas tareas. Se pueden distinguir:

- Preparación: de una a tres horas y media de exposición.
- Administración: de cuatro a siete horas de exposición.
- Aseo de enfermos, etc.: con una exposición no cuantificada, que abarca toda su jornada laboral.

Para estimar de forma objetiva el grado de exposición de los trabajadores que manipulan productos citostáticos se debe considerar el número de manipulaciones que se han realizado. Un índice que permite una aproximación a la intensidad de la exposición es el Índice de Contacto Citotóxico (ICC) del Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (19).

El ICC se define como la suma de preparaciones y administraciones efectuadas por un individuo en un período determinado, dividido por el número de horas que el individuo ha estado expuesto en este período.

De esta forma se pueden definir tres niveles crecientes de exposición:

- Nivel 1:  $ICC < 1$ . Se corresponde a la preparación y administración ocasionales.
- Nivel 2:  $1 \leq ICC \leq 3$ . Corresponde a la preparación y administración en cantidades moderadas. Se asocia a áreas de trabajo aisladas específicas.
- Nivel 3:  $ICC > 3$ . Se corresponde a la preparación y administración intensiva y rutinaria. Se asocia a una Unidad de Farmacia centralizada, equipada y adaptada a tal fin.

Considerando la población expuesta del presente estudio, únicamente tres individuos muestran un ICC con valores superiores a tres, correspondientes al individuo que únicamente prepara

los citostáticos y los dos que además de administrar, también realizan tareas de preparación. Para el resto de personal que manipula estas sustancias, el ICC es menor de uno.

En el caso del personal dedicado al aseo de enfermos y manipulación de excretas, su grado de exposición, al no manipular directamente los citostáticos, es de difícil cuantificación.

### Obtención de muestras de orina y concentrado de mutágenos urinarios

Se recogió orina de 24 horas obtenida tras tres días de trabajo consecutivos. Estas orinas fueron congeladas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su análisis.

La extracción y concentrado de los mutágenos se realizó según el método de Yamasaki y Ames (20). Tras dejar descongelar las orinas, éstas se pasaron a través de un filtro Whatman n.º 1 y posteriormente se realizó la extracción de los mutágenos en columnas con resina XAD-2 Amberlita, con un flujo de paso de 3-4 ml por minuto, hasta un total de 100 ml de orina por columna.

Posteriormente, las resinas se lavaron, en primer lugar con 5 ml de agua para después proceder a la obtención de los mutágenos retenidos mediante su elución con 5 ml de acetona. Este eluyente se evaporó a sequedad en un baño a  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo flujo de nitrógeno. El residuo seco obtenido se redisolvió con 200 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y se guardó hasta el momento de su análisis a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Este procedimiento permite concentrar la orina 500 veces.

### Ensayo de mutagenicidad

La mutagenicidad urinaria se evaluó mediante el Test de Ames (21) empleando las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium*, amablemente cedidas por B. N. Ames. Estas cepas son auxotróficas para la histidina, revertiendo a prototróficas por mutaciones de desplazamiento de la pauta de lectura, detectadas mediante la cepa TA98, o mutaciones de cambio de pares de bases, detectadas con la cepa TA100.

Se analizaron los concentrados de orina obtenidos para los 24 individuos del estudio en las dos cepas descritas. Además, el ensayo se realizó con la presencia y ausencia de activación metabólica S9 al 4%, que permite la transformación de las sustancias en sus metabolitos.

Se emplearon cuatro dosis crecientes correspondientes a 15, 25, 40 y 50 ml de orina para am-

bas cepas sin y con activación metabólica S9. En cada serie de ensayos se incluyó un control negativo, a fin de determinar la frecuencia de mutaciones espontáneas de cada cepa; asimismo, se realizó también un control positivo, empleando nitrofenil-n-diamina en los ensayos sin activación metabólica S9 y 2-aminoantraceno para los ensayos que incorporan activación metabólica.

Tras un período de incubación de 72 horas a 37 °C se realizó el recuento de las colonias obtenidas.

Se han considerado dos criterios, que se han de cumplir a la vez, para considerar como positiva una muestra de orina a nivel individual:

— Que la reversión inducida obtenida sea el doble que la reversión espontánea de la cepa.

— Que exista una pendiente positiva de la curva dosis-respuesta en su tramo lineal.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 9.0. La curva dosis-respuesta se ha calculado mediante el análisis de regresión lineal aplicando un nivel de confianza del 95%, y la potencia mutagénica, expresada como revertientes/ml de orina, se calculó como la pendiente en la parte lineal de la curva.

Los resultados obtenidos para los distintos grupos de exposición se han comparado mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney ( $\alpha = 0,05$ ). Las orinas tóxicas no se incluyeron en el estudio estadístico.

## RESULTADOS

La potencia mutagénica obtenida para la población estudiada con las cepas TA98 y TA100 con y sin activación metabólica S9 se muestran en la Tabla I. Del total de 96 muestras de orina analizadas, correspondientes a los 24 individuos de la población, únicamente se obtiene un incremento de la actividad mutagénica en tres de ellas con la cepa TA98 con activación metabólica, correspondientes a individuos fumadores; para el resto de fumadores del estudio, en tres casos no se detecta su exposición al tabaco y, finalmente, en dos casos, sus muestras de orina han producido toxicidad.

En un 20% de la población estudiada (cinco individuos) correspondientes a un expuesto y cua-

tro no expuestos, su orina ha presentado toxicidad frente a *Salmonella typhimurium* tanto para la cepa TA98 como la TA100 con y sin activación metabólica.

La comparación entre los distintos grupos de exposición, definidos en la Tabla II, no muestra diferencias significativas en cuanto a la potencia mutagénica obtenida entre el grupo expuesto y el grupo control. Asimismo, tampoco se observan diferencias significativas entre los dos grupos de exposición, contacto directo con citostáticos (preparación y/o administración) y contacto indirecto (lavado de pacientes, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas), ni en la comparación entre fumadores y no fumadores.

## DISCUSIÓN

La actividad mutagénica en orina de la población hospitalaria expuesta a citostáticos estudiada no ha mostrado incrementos significativos comparada con la población no expuesta. Este mismo resultado se ha presentado en numerosos estudios (15, 22, 23). La obtención de resultados positivos y negativos en los distintos estudios realizados ha provocado una discusión acerca de la sensibilidad de este ensayo para evaluar la exposición ocupacional a genotóxicos, con estudios que demuestran sus posibilidades (5) y otros que destacan sus limitaciones (14, 24).

En cualquier caso, no hay que olvidar que la obtención de resultados negativos en un estudio de control biológico para la evaluación de la exposición en un colectivo de trabajadores refleje una correcta situación de las condiciones de trabajo. Sin embargo, también existe la posibilidad que esos resultados negativos se deban a otras circunstancias como la no excreción de los mutágenos por la orina, una pérdida de la mutagenicidad durante el proceso (obtención, almacenamiento o procesado de las muestras), problemas de la técnica para detectar las sustancias mutagénicas realmente presentes en la orina o, como ya se ha comentado, debido a una limitada sensibilidad de la metodología empleada.

Además, la potencial exposición vendrá determinada por distintas variables, que es necesario conocer para cada estudio; entre ellas cabe destacar: citostáticos y cantidades manipulados, tiempo de exposición, procedimientos de trabajo, medidas preventivas adoptadas, así como la información y formación facilitada a los trabajadores (25). De esta forma, se observa que los incrementos de

**TABLA I. Potencia mutagénica urinaria obtenida en la población estudiada con las cepas TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium* con y sin activación metabólica S9**

Código	Grupo	Tabaco <sup>1</sup>	Potencia mutagénica (revertientes/ml orina) <sup>2</sup>			
			TA98 + S9	TA98 - S9	TA100 + S9	TA100 - S9
1	Expuesto	No	0,11	0,05	-0,06	0,63
2	Expuesto <sup>3</sup>	No	0,17	-0,13	0,49	0,64
3	Expuesto	20	4,42	0,07	0,34	-0,14
4	No expuesto	No	-0,19	-0,01	0,42	0,65
5	Expuesto <sup>3</sup>	No	0,64	0,99	0,49	2,06
6	Expuesto <sup>3</sup>	No	-0,74	-0,12	0,37	0,02
7	Expuesto	3	0,04	0,03	0,94	-0,07
8	Expuesto <sup>3</sup>	No	-0,01	0,07	-0,30	0,90
9	No expuesto	5	1,32	0,08	1,41	1,03
10	No expuesto	No	0,46	0,01	0,19	-0,85
11	No expuesto	No	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
12	Expuesto	No	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
13	Expuesto <sup>3</sup>	No	0,67	0,00	-0,53	0,64
14	Expuesto	6	-0,81	-0,15	-0,04	-1,45
15	Expuesto <sup>3</sup>	4	0,24	-0,05	1,21	0,57
16	Expuesto	No	0,24	0,20	1,77	1,37
17	No expuesto	No	-0,08	0,11	0,13	0,08
18	No expuesto	30	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
19	No expuesto	No	-0,15	-0,16	0,55	0,64
20	No expuesto	No	-0,27	0,32	3,43	1,30
21	No expuesto	16	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
22	No expuesto	No	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad	Toxicidad
23	No expuesto	No	-0,09	0,22	1,23	0,97
24	Expuesto	15	1,24	0,24	1,55	1,37

<sup>1</sup> El valor numérico indica el número de cigarrillos consumidos al día.

<sup>2</sup> La potencia mutagénica se define como la pendiente (con un nivel de confianza del 95%) de la curva dosis respuesta en el tramo lineal de la misma.

<sup>3</sup> Grupo expuesto con exposición indirecta, que incluye el personal dedicado al aseo de enfermos, obtención de muestras biológicas y manipulación de excretas y residuos.

**TABLA II. Potencia mutagénica urinaria obtenida en los distintos grupos estudiados para las cepas TA98 y TA100 sin y con activación metabólica S9**

Grupo	Potencia mutagénica (revertientes/ml de orina) <sup>1</sup>			
	TA98 + S9	TA98 - S9	TA100 + S9	TA100 - S9
Expuesto ( <i>n</i> = 12)	0,52 ± 1,53	0,08 ± 0,15	1,05 ± 1,15	0,55 ± 0,73
No expuesto ( <i>n</i> = 7)	0,34 ± 0,92	0,10 ± 0,31	0,52 ± 0,72	0,54 ± 0,90
Expuesto no fumador ( <i>n</i> = 7)	0,15 ± 0,47	0,15 ± 0,38	0,32 ± 0,75	0,89 ± 0,65
No expuesto no fumador ( <i>n</i> = 6) <sup>2</sup>	-0,05 ± 0,26	0,08 ± 0,17	0,99 ± 1,25	0,46 ± 0,76
Expuesto fumador ( <i>n</i> = 5)	1,04 ± 1,82	0,03 ± 0,15	0,79 ± 0,64	0,06 ± 1,03
Expuesto directo no fumador ( <i>n</i> = 2)	0,18 ± 0,09	0,12 ± 0,10	0,86 ± 1,29	1,00 ± 0,52
Expuesto indirecto no fumador ( <i>n</i> = 5)	0,14 ± 0,58	0,16 ± 0,47	0,10 ± 0,48	0,85 ± 0,75

<sup>1</sup> Los valores que se muestran corresponden a la media ± la desviación estándar para cada grupo estudiado. No se han obtenido diferencias significativas entre ninguno de los grupos establecidos.

<sup>2</sup> El grupo no expuesto fumador no se ha podido considerar al haber quedado un solo individuo para el estudio, provocado por la toxicidad de la orina sobre la bacteria indicadora. Los cinco individuos cuya orina ha mostrado toxicidad no se han incluido en el tratamiento estadístico de los resultados.



la actividad mutagénica urinaria en poblaciones expuestas a citostáticos se han obtenido cuando las medidas preventivas adoptadas eran deficientes (7, 26). Una vez corregidas estas deficiencias, ya no se detectó actividad mutagénica en su orina. El empleo de precauciones, incluyendo la cabina de seguridad biológica, equipos de protección individual y una correcta gestión de los residuos, minimizan la potencial exposición a estos agentes, ya sea por exposiciones rutinarias o accidentales. En la población evaluada en el presente trabajo, y sobre todo en cuanto al personal que prepara los citostáticos, en los que el Índice de Contacto Citotóxico muestra que es el grupo con una mayor exposición, las correctas condiciones de trabajo pueden explicar los resultados negativos obtenidos.

Los equipos de protección personal utilizados habitualmente frente a esta exposición (guantes, gafas y bata de trabajo) se dirigen a limitar los riesgos por contacto e inhalación. En cuanto a la mascarilla, se puede apreciar que la de tipo quirúrgico es la de uso más extendido; sin embargo, no hay que olvidar que las mascarillas quirúrgicas están diseñadas para retener los microorganismos que se encuentran en el aire exhalado por el personal sanitario, de forma que protegen al paciente de una posible infección o el producto manipulado; sin embargo, no están diseñadas para proteger al personal sanitario frente a la formación de aerosoles durante la preparación de los fármacos o en cualquier otra situación en que se produzca una contaminación ambiental apreciable; en esta situación se hace necesario el uso de mascarillas autofiltrantes (27).

En el ámbito hospitalario, tradicionalmente se ha considerado que las tareas que implican una potencial exposición a citostáticos son las derivadas de su manipulación directa (preparación y administración). Sin embargo, un colectivo importante que en la mayor parte de estudios realizados no se ha tenido en cuenta y que, aunque no manipula los citostáticos de una forma directa, se encuentra potencialmente expuesto a ellos, es el personal encargado del aseo, obtención de muestras biológicas y manipulación de residuos y excretas de pacientes en tratamiento por quimioterapia. En este sentido, se ha observado como la orina de pacientes tratados con cisplatino contiene elevadas concentraciones de esta sustancia (28). El grupo de la población de este estudio con una exposición indirecta a estas sustancias tampoco ha mostrado incrementos de la actividad mutagénica en su orina.

A nivel individual, únicamente se ha observado actividad mutagénica en la orina de tres de los

individuos fumadores. La excreción de mutágenos en la orina derivado del hábito tabáquico es el factor de interferencia más importante a considerar cuando se pretende evaluar una exposición laboral a agentes genotóxicos (29, 30). Además, se ha de considerar la influencia del tabaco sobre la exposición a sustancias químicas, pudiendo producirse efectos sinérgicos entre la exposición al tabaco y la exposición laboral a citostáticos (6). Sin embargo, es muy posible que esta relación entre tabaco y exposición a citostáticos sea provocada por diferencias en cuanto a hábitos higiénicos en el trabajo entre la población fumadora y la no fumadora.

Entre los fumadores incluidos en este estudio (un total de ocho), tres de ellos no mostraron mutagenicidad en su orina. Pero hay que indicar que estos individuos fumaban sólo entre 3-6 cigarrillos al día; la exposición al tabaco en cantidades inferiores a cinco cigarrillos al día se ha observado que es de difícil detección mediante este ensayo (30).

En cuanto a la toxicidad sobre *Salmonella typhimurium*, que se ha producido en un 20% de la población estudiada, es un efecto del que aún se desconocen las causas y que no es imputable ni al tabaco ni a la exposición a agentes químicos (15, 31-33).

Finalmente, desde el punto de vista preventivo, hay que tener en cuenta que aunque la mayor intensidad de exposición se produce en el personal que prepara los citostáticos, y admitiendo que tal estimación puede constituir un dato válido para establecer situaciones de partida sobre las que aplicar la prevención, no se debe incurrir en el error de aplicar proporcionalidad entre los grados de exposición y las medidas preventivas adoptadas, de modo que frente a un menor grado de manipulación de estas sustancias no se debe caer en una relajación en los sistemas preventivos. Por otro lado, estos grados de exposición no deben adoptarse como base de trabajo inamovible, y deben revisarse periódicamente ante la posibilidad de aumento de trabajo, rotaciones de personal, etc.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for the Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 26. *Some antineoplastic and immunosuppressive agents*. Lyon, France, 1981.
2. International Agency for the Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 76. *Some antiviral and an-*

- tineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. Lyon, France, 2000.
3. FALCK K, GRÖHN P, SORSA M, VAINIO H, HEINONEN E, HOLSTI L R. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979; 1: 1250-1251.
  4. STUCKER I, HIRSCH A, DOLOY T, BASTIE-SIGEAC I, HEMON D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*. 1986; 57: 195-205.
  5. THIRINGER G, GRANJUNG G, HOLMÉN A, HÖGSTEDT B, JÄRVHOLM B, JÖNSSON D, PERSSON L, WAHLSTRÖM J, WESTIN J. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. *Scand J Work Environ Health*. 1991; 17: 133-138.
  6. BOS R P, LEENAARS A O, THEUWS J L G, HENDERSON P TH. Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982; 50: 359-369.
  7. ANDERSON R W, PUCKETT W H, DANA W J, NGUYEN T V, THEISS J C, MATNEY T S. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm*. 1982; 39: 1881-1887.
  8. SARTO F, TREVISAN A, TOMANIN R, CANOVA A, FIORENTINO M. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs. *Am J Ind Med*. 1990; 18: 689-695.
  9. OESTREICHER U, STEPHAN G, GLATZEL M. Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers. *Mutat Res*. 1990; 242: 271-277.
  10. MILKOVIC-KRAUS S, HORVAT D. Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Am J Ind Med*. 1991; 19: 771-774.
  11. NORPPA H, SORSA M, VAINIO H, GROHN P, HEINONEN E, HOLSTI L, NORDMAN E. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health*. 1980; 6: 299-301.
  12. BRUMEN V, HORVAT D. Work environment influence on cytostatic-induced genotoxicity in oncologic nurses. *Am J Ind Med*. 1996; 30: 67-71.
  13. BUONO-MICHEL M, ORSIÈRE T, SARI-MINODIER I, BOTTA A. Surveillance biogénotoxicologique des infirmières manipulant des cytostatiques. *Arch Mal Prof*. 2000; 61 (3): 148-155.
  14. STAIANO N, GALLELLI J F, ADAMSON R H, THORGEIRSSON S S. Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumour drugs. *The Lancet*. 1981; 1: 615-616.
  15. POYEN D, DEMÉO M P, BOTTA A, GOVERNET J, DUMÉNIL G. Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1988; 61: 183-188.
  16. KREPINSKY A, BRYANT D W, DAVISON L, YOUNG B, HEDDLE J, MCCALLA D R, DOUGLAS G, MICHALCO K. Comparison of three assays for genetic effects of antineoplastic drugs on cancer patients and their nurses. *Environ Mol Mutagen*. 1990; 15: 83-92.
  17. ROTH S, NORPPA H, JÄRVENTAUSS H, KYRÖNEN P, AHOHEN M, LEHTOMÄKI J, SAINIO H, SORSA M. Analysis of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs. *Mutat Res*. 1994; 325: 157-162.
  18. HESSEL H, RADON K, PETHRAN A, MAISCH B, GRÖBMAIR S, SAUTTER I, FRUHMANN G. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs – evaluation by the micronucleus assay. *Mutat Res*. 2001; 497: 101-109.
  19. DUMONT D. Risques encourus par les personnels soignants manipulant des cytostatiques. *Arch Mal Prof*. 1989; 50 (1): 109-125.
  20. YAMASAKY E, AMES B N. Concentration of mutagens from urine with the nonpolar resin XAD-2: cigarette smokers have mutagenic urine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977; 74: 3535-3559.
  21. MARON D, AMES B N. Revised method for the Salmonella mutagenicity test. *Mutat Res*. 1983; 113: 173-215.
  22. BENHAMOU S, CALLAIS F, SANCHO-GARNIER H, YVES S, COURTOIS A, FESTY B. Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986; 22: 1489-1493.
  23. SORSA M, PYY L, SALOMAA S, NYLUND L, YAGER J W. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res*. 1988; 204: 465-479.
  24. TUFFNELL P G, GANNON M T, DONG A, DEBOER G, ERLICHMAN C. Limitations of urinary mutagen assays for monitoring occupational exposures to antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1986; 43: 344-348.
  25. SOLANS X. Manipulación de agentes citostáticos en hospitales. Técnicas para la evaluación de la exposición. *MAPFRE Medicina*. 1998; 9: 125-141.
  26. NGUYEN T V, THEISS J C, MATNEY T S. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res*. 1982; 42: 4792-4796.
  27. HERAS C. *Manejo de productos citostáticos*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1995; pp 101-103.
  28. SESSINK P J M, BOER, K A, SCHEEFHALS A P H, ANZION R B M, BOS R P. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992; 64: 105-112.
  29. POYEN D, BOTTA A, DE MEO M, GOVERNET J, DALIVOUSI G, MATHIAS A, DUMENTIL G. Etude de la mutagenicité urinaire d'agents hospitaliers féminins: influence promordiale du tabagisme. *Arch Mal Prof*. 1988; 49: 11-16.
  30. HUICI A. *Contribución de técnicas químicas, microbiológicas y citogenéticas a la prevención del cáncer de origen laboral*. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1992.
  31. RECIO L, ENOCH H G, HANNAN M A, HILL R H. Application of urine mutagenicity to monitor coal liquefaction workers. *Mutat Res*. 1984; 136: 201-207.
  32. DEMÉO M P, DUMÉNIL G, BOTTA A H, LAGET M, ZABALUOEFFAND V, MATHIAS A. Urine mutagenicity of steel workers exposed to coke oven emissions. *Carcinogenesis*. 1987; 8 (3): 363-367.
  33. DE MÉO M P, MÉROMO S, DEBAILLE A D, BOTTA A, LAGET M, GUIRAUD H, DUMÉNIL G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995; 66: 363-368.