

Contaminación externa de viales de metotrexato detectada en un hospital argentino

F. Iglesias

Servicio de Farmacia. Hospital Pediátrico Dr. H. Notti. Mendoza. Argentina

Resumen

Objetivo: Cuantificar la cantidad de viales de metotrexato inyectable donde se halló contaminación del vial y alertar sobre el impacto en la salud laboral.

Método: Se realizó un corte transversal de todos los viales de metotrexato de 50 y 500 mg en febrero de 2005. Los mismos fueron desprovistos de la tapa y se limpió su exterior con un paño blanco humedecido en alcohol, dividiéndolos en 2 grupos según presentaran contaminación externa a la inspección visual o no. Se constató hermeticidad del envase.

Resultados: Mediante inspección visual se comprobó que el 9,33% de los envases eran positivos. Sólo dos de los cinco laboratorios analizados presentaron contaminación. La proporción de contaminación de los viales en los dos laboratorios que la presentaban fue de 18,8 y 21,43%. No hubo fallos de hermeticidad.

Conclusiones: La contaminación exterior provendría de la elaboración de los mismos. La absorción cutánea toma importancia ante el porcentaje de contaminación detectado. Debido a esto se recomienda que las medidas de protección adoptadas sean extendidas a todo el personal involucrado en la manipulación de citostáticos.

Palabras clave: Citostáticos. Contaminación. Manipulación. Metotrexato. Exposición laboral. Vial.

Summary

Objective: To quantify external contamination of methotrexate vials and alert about occupational health hazards.

Method: All 50 mg and 500 mg methotrexate vials were opened and cleaned with an alcohol wet white wipe in February 2005. The vials were divided in two groups according to visual external contamination or not. The air tightness of the vials was stated.

Results: 9.33% methotrexate vials were contaminated under visual inspection. Two of five manufacturers presented contaminated vials. The proportion of contaminated vials in the two former manufacturers was 18,8 and 21,43%

Conclusions: External contamination would be due to manufacture processes. Cutaneous absorption is very important because of the contamination founded. It's strongly recommended that all personal involved in cytotoxic handling take protection measures.

Key words: Cytotoxic drugs. Contamination. Handling. Methotrexate. Occupational health. Vial.

Iglesias F. Contaminación externa de viales de metotrexato detectadas en un hospital argentino. Farm Hosp 2006; 30: 300-303.

Artículo presentado como comunicación en el V Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, realizado en la ciudad de Córdoba, del 10 al 12 de noviembre de 2005 (www.aafhospitalaria.org.ar).

Recibido: 13-02-2006

Aceptado: 26-07-2006

Correspondencia: Fabiana Iglesias. Figueroa Alcorta, 992, casa 9 - Solar Mediterráneo - Godoy Cruz-Mendoza. CP 5501 Mendoza. Argentina. e-mail: fabianaiglesias@speedy.com.ar

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que los citostáticos son carcinogénicos, teratogénicos y mutagénicos¹⁻³. Pese a haberse descrito su acción en seres vivos expuestos a altas dosis durante periodos breves¹, sus consecuencias por exposición largo tiempo a dosis bajas sólo se han demostrado en animales⁴.

Al realizar la reconstitución centralizada, el personal diariamente manipula numerosos envases de citostáticos. La asociación entre manipulación de citostáticos y aparición de cáncer no ha sido comprobada, sin embargo estudios realizados concuerdan que deben implementarse medidas para minimizar el riesgo de exposición^{2,4,5}. La persona que manipula envases puede exponerse al fáarma-

co mediante la rotura del vial, pero también si existe contaminación externa. En las unidades de mezclas intravenosas centralizadas se toman muchas precauciones para disminuir la exposición a citostáticos, pero pocas destinadas a la manipulación de envases cerrados.

Los objetivos del presente trabajo fueron cuantificar la cantidad de viales de metotrexato inyectable donde se halló contaminación del vial y alertar sobre el impacto en la salud laboral.

MÉTODOS

El trabajo se realizó en el Centro de Mezclas del Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti. Dicho hospital se ubica en la provincia de Mendoza, Argentina. Posee 250 camas, es de alta complejidad y desde el año 2001 cuenta con un centro de mezclas donde se centraliza el fraccionamiento de citostáticos, preparándose 300 dosis mensuales promedio.

En febrero de 2005 se realizó un corte transversal en el que se analizaron todos los viales de metotrexato de 50 y 500 mg en stock que conservaban la tapa plástica protectora y el envase secundario intacto.

Se realizó una inspección visual del polvo hallado fuera del vial, considerando si posea el mismo aspecto que su contenido. Los viales fueron desprovistos de la tapa plástica y se limpió su superficie exterior con un paño blanco humedecido en alcohol, dividiéndolos en 2 grupos según presentaran contaminación frente a la inspección visual o no.

Se consideró que el vial estaba contaminado, cuando exponiendo el paño a luz común blanca presentaba coloración amarilla no observada anteriormente. No se valoró cuantitativamente la cantidad de contaminante.

Se corroboró la hermeticidad de los envases sumergiéndolos en solución de azul de metileno durante 24 horas⁶.

Posteriormente se notificó a la autoridad sanitaria competente como fallo de calidad.

RESULTADOS

Se controlaron los envases consignados en la tabla I.

La base, cuerpo y precinto metálico de los viales presentaron contaminación en cantidad variable: desde pequeñas manchas hasta contaminación franca donde se retiró una cantidad importante de polvo del exterior de los envases. La cantidad de viales contaminados se consigna en la figura 1.

No hubo fallos de hermeticidad. La proporción global de viales contaminados fue 7/75 (9,33%), correspondiendo 3/14 (21,43%) al laboratorio A y 4/18 (18,18%) al laboratorio E.

Hasta la actualidad la autoridad sanitaria no emitió alertas.

DISCUSIÓN

La contaminación de viales de citostáticos ha sido descrita en algunos trabajos aunque todavía no existe gran cantidad de estudios sobre este tema.

Favier y cols.⁷ hallaron cantidades variables de contaminantes en el exterior de los viales de diversos citostáticos de varias marcas comerciales.

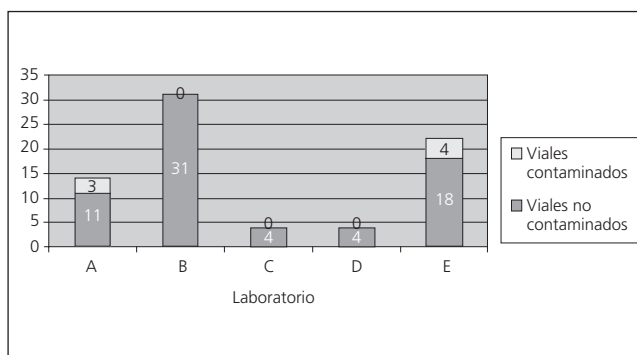


Fig. 1.- Viales de metotrexato contaminados discriminados por laboratorio (n = 75).

Tabla I. Envases de metotrexato 50 mg y 500 mg controlados (n = 75)

Laboratorio	Metotrexato 50 mg			Metotrexato 500 mg		
	Partida	Vencimiento	Stock controlado	Partida	Vencimiento	Stock controlado
A	040109	1/06	14	--	--	--
B	A165A	2/06	1	A275B	5/06	27
B	A462A	10/06	2	--	--	--
B	A342A	7/06	1	--	--	--
C	074089	7/06	2	054054	5/06	2
D	04103A	8/05	3	--	--	--
D	04103B	5/06	1	--	--	--
E	--	--	--	CDT6CDT7	10/05	4
E	--	--	--	CNM4CNM5	6/06	18
		Total	24		Total	51

Connor y cols.⁸ recopilan trabajos que demuestran la presencia de contaminación externa de viales de diferentes citostáticos. Dicha contaminación representa una fuente adicional de exposición detectada en la farmacia y en la orina del personal. Si bien la cantidad de contaminante hallada era variable, prácticamente todos los viales poseían algún grado de contaminación (sólo en 1 caso el lote muestreado presentó 0% de contaminación). Hallaron que entre 23 citostáticos diferentes estudiados, 7 casos presentaban el 100% del lote contaminado. La gran mayoría de estos trabajos plantea métodos cuantitativos para detectar presencia de contaminantes en los viales. En nuestro caso se realizó inspección visual, que es un método sencillo, económico y fácil de implementar. A pesar de la baja sensibilidad y especificidad que posee, pudo detectarse contaminación positiva en una tasa significativa de viales. Sin embargo existe la posibilidad de contaminación con trazas de la droga y por ello, la existencia falsos negativos.

El método empleado fue cualitativo y de baja sensibilidad (no detectó trazas), pese a lo cual se halló contaminación superior al 20% en las muestras de 2 laboratorios. Si bien esto es inferior a lo hallado por Connor y cols.⁸ la importancia radica en que se utilizó un método cualitativo y menos sensible que en el estudio citado.

El origen de la contaminación de viales fue estudiada en 1994 por Sessink y cols.^{9,10} en envases de 5-fluoruracilo y metotrexato en plantas productoras, hallando contaminación en el piso, aire y superficies circundantes a las áreas de manufactura en cantidades variables y también en la orina de los trabajadores afectados a dichas áreas.

Un estudio realizado en el 2002 intentó comprobar que la contaminación con ciclofosfamida detectada en el exterior de envases de diversos laboratorios se producía en forma rutinaria en el laboratorio productor. Sin embargo los resultados obtenidos no fueron concluyentes debido al tamaño muestral considerado¹¹.

También han sido estudiadas por numerosos autores las áreas circundantes a zonas de envasado o manufactura de citostáticos, comprobándose su contaminación y explicando el origen de la contaminación externa de los viales^{7,9-13}. La ausencia de fallos en la hermeticidad de los envases comprobada en nuestro trabajo hace pensar que la contaminación podría provenir de los procesos de manufactura.

Esta situación pone además en riesgo a todo el personal involucrado en la cadena de manipulación de los citostáticos, ya que si existe presencia de los mismos en el vial, también podría encontrarse en el interior del embalaje, poniendo en riesgo a una población mayor¹⁴.

Algunos autores han encontrado actividad mutagénica en la orina de trabajadores ocupacionalmente expuestos, pero aún no se ha podido demostrar su asociación^{13,15}. Otros, han estudiado su absorción a través de la piel¹⁶ o comprobado su presencia en el aire, piso y zona de trabajo del personal manipulador¹¹.

Las vías de absorción descritas son la vía oral, inhalatoria y absorción dérmica^{4,17,18}. Instituciones como OSHA y ASHP han desarrollado guías a fin de prevenir al personal expuesto y recomiendan medidas para minimizar los riesgos de exposición laboral^{19,20}. De esta manera, la única forma de exposición posible no controlada, sería la vía dérmica del personal que se ve involucrado en procesos distintos de la preparación.

El contacto del personal involucrado en la manipulación hace que posean cierto nivel de contaminación en los guantes (personal preparador) o en las manos (personal que transporta o maneja stock). Esto explicaría la presencia de metabolitos en orina aún cuando se tomen medidas de precaución como el uso de guantes, debido a la absorción a través de piel intacta^{7,17}; incluso la Unión Europea enfatiza la importancia de establecer límites de exposición dérmica a fin de establecer políticas de estado en cuanto a la seguridad ocupacional.

En conclusión, la existencia de contaminación externa de viales de citostáticos es un hecho comprobado con fuerte probabilidad de que provenga de los procesos de manufactura.

La contaminación detectada (9,33%) hace que la absorción cutánea constituya una fuente adicional de exposición que pone en riesgo al personal involucrado.

Se sugiere la implementación de medidas estrictas que alcance a todo el personal involucrado en la manipulación de estas drogas: transportistas, droguerías, distribuidores, farmacéuticos, técnicos, enfermeros, médicos y pacientes.

Resulta necesario extender el estudio a más citostáticos y utilizar métodos cuantitativos de evaluación. Queda pendiente el accionar de la autoridad sanitaria correspondiente.

Bibliografía

1. Solans Lampurlanés X. Manipulación de agentes citostáticos en hospitales. Técnicas para la evaluación de la exposición. *Mapfre medicina* 1998; 9: 125-41.
2. Management consultation. Environmental exposure of health care workers to category D and X medications. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1556-7.
3. International Agency for Research on Cancer [homepage on the internet]. Lyon, France; 2004-2005 [updated 2004 Jul; cited 2005 Mar 25]. List of IARC Evaluations; [about 6 screens]. Available from: <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/grlist.html>.
4. NIOSH Hazardous Drug Safety Working Group. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. National Institute for Occupational Safety and Health; 2004 Sep. NIOSH Publication N° 2004-165.

5. Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health* 1996; 51: 310-4.
6. Helman J. *Farmacotecnia: Teoría y práctica*. 1^m ed. México: Ed. Continental; 1980. p. 1873.
7. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Practice* 2003; 9: 15-20.
8. Connor T, Sessink PJ, Harrison B, Pretty J, Peters B, Alfaro R, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies (en línea). *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 475-84.
9. Sesskin PJ, Friemel NS, Anzion RB, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate [abstract]. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 401-3.
10. Sesskin PJ, Timmersmans JL, Anzion RBM, Bos RP. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5- fluorouracil. Determination of α -Fluoro β -alanine in urine [abstract] *J Occup Med* 1994; 36: 79-83.
11. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Friberg A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg* 2002; 46: 555-7.
12. Larson R, Khazaeli M, Dillon K. Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 270-7.
13. Schmaus G, Schierl R, Funk S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography–mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 956-61. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1320.
14. Power LA. Demand clean vials. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 471.
15. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am Health Syst Pharm* 1996; 53: 1669-85.
16. Sartorelli P. Dermal exposure assessment in occupational medicine. *Occup Med (Lond)* 2002; 52: 151-6.
17. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994; 49: 165-9.
18. Bos PM, Brouwer DH, Stevenson H, Boogaard PJ, de Kort WLAM, van Hemmen JJ. Proposal for the assessment of quantitative dermal exposure limits in occupational environments: part 1. Development of a concept to derive a quantitative dermal occupational exposure limit. *Occup Environ Med* 1998; 55: 795-804.
19. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 1033-49.
20. Occupational Safety & Health Administration; US Department of Labor. [Homepage on the internet]. Washington; [cited 2005 Mar 25]. OSHA Technical Manual; Section VI; Chapter 2; Controlling occupational exposure to hazardous drugs; TED 1-0.15A. Available from: http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.