



FACULTAD DE CIENCIAS DE TRABAJO Y COMPORTAMIENTO HUMANO

Trabajo de fin de Carrera titulado:

EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS ANTINEOPLÁSICAS (CITOSTÁTICOS) Y EFECTOS ADVERSOS EN LA SALUD DEL PERSONAL SANITARIO DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN QUITO.

Realizado por:

PAMELA ESTEFANÍA JARAMILLO TUFÍÑO

Director del proyecto:

DR. CESAR JOSE D POOL FERNANDEZ

Como requisito para la obtención del título de:

ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA LABORAL

QUITO, 27 de SEPTIEMBRE del 2021

EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS ANTINEOPLÁSICAS (CITOSTÁTICOS) Y EFECTOS ADVERSOS EN LA SALUD DEL PERSONAL SANITARIO DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN QUITO.

RESUMEN

Objetivo General: Evaluar los efectos adversos de salud en el personal sanitario que labora en el área de Oncología de Clínica Privada de Quito, expuestos a medicamentos antineoplásicos al manipular, preparar y administrar en el tratamiento de cáncer, para prevenir riesgos laborales. **Método:** Estudio observacional de tipo transversal prospectivo, descriptivo, no experimental. Los datos se tomarán durante el año 2021, en una población de 14 trabajadores de la salud que realizan la reconstitución y dilución de las fórmulas oncológicas, así como en el personal que administra la quimioterapia en el servicio de Oncología. **Resultados Esperados:** Con la presente propuesta se espera obtener como resultados manifestaciones clínicas de tipo dérmico y respiratorio en todo el personal que labora en el área de Oncología obtenidas de la encuesta validada además de reflejar resultados en los estudios de biomarcadores tanto en orina como en sangre que estén ligados a alteraciones en la reproducción sexual como infertilidad, abortos espontáneos, etc, así como problemas hematológicos con cáncer, genotoxicidad y teratogenicidad en el personal. **Implicaciones:** La propuesta se propone proporcionar información de los efectos sobre la salud en el personal sanitario del área de Oncología en nuestro país y establecer programas de vigilancia de salud destinados a esta actividad y evitar los riesgos generados al no tener un control estricto, además ayudará a generar una estandarización de manejo de los agentes citostáticos.

Palabras clave: citostáticos, genotoxicidad, exposición ocupacional, efectos adversos, cáncer.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the adverse health effects in health personnel working in the Oncology area of Private Clinic of Quito, exposed to antineoplastic drugs at manipulate, prepare and administer in the treatment of cancer, to prevent occupational hazards.

Method: Cross-sectional, prospective, descriptive, non-experimental observational study. The data will be collected during the year 2021, in a population of 14 health workers who perform reconstitution and dilution of oncological formulas, as well as the personnel administering the chemotherapy in the Oncology service.

Results: With this proposal it is expected to obtain the results acute and chronic clinical manifestations in all personnel working in the Oncology area obtained from the validated survey, in addition to reflecting results in biomarker studies both in urine and blood that are linked to alterations in sexual reproduction such as infertility, miscarriages, etc., as well as hematological problems with cancer, genotoxicity and teratogenicity in personnel.

Implications: The proposal may provide more realistic information on health effects in the health personnel of the Oncology area in our country and establish surveillance programs for this activity and avoid the risks generated by not having a strict control, it will also help to generate a standardization of management of cytostatic agents.

Keywords: cytostatics, genotoxicity, occupational exposure, adverse effects, cancer.

Introducción

La presente propuesta está dirigida a investigar los efectos adversos sobre la salud en el personal sanitario que manejan medicamentos antineoplásicos también llamados citostáticos, que son aquellos utilizados en los tratamientos contra el cáncer y que al ser sustancias químicas que generan alteraciones a nivel celular de todo tipo y no solo a nivel tumoral cuando son administrados en sus pacientes, también pueden reflejarse dichas alteraciones en quienes manipulan, reconstituyen, diluyen y administran estos medicamentos, teniendo como resultado efectos tóxicos adversos (1)(2).

Debido a los tipos de administración de estos medicamentos los cuales son: vía intravenosa, perfusión intraarterial, vía subdérmica, intramuscular, vía oral, intratecal, las vías de penetración del personal sanitario pueden ser: inhalación de los aerosoles, gases, vapores y microgotas los cuales se desprenden al momento de preparar y administrar, por contacto directo, a través de la piel y mucosas, por vía oral al mantener la mala costumbre en el área de trabajo al ingerir alimentos, bebidas, o cigarrillos contaminados, por vía parenteral cuando existen accidentes laborales con pinchazos de jeringuillas que contienen los medicamentos, así como cortaduras profundas con las ampollas o frascos de estos agentes. A los riesgos más comunes ya conocidos de irritación de piel y mucosas por aplicación directa, se ha evidenciado la posibilidad de riesgos para la salud en el personal tras una exposición crónica y prolongada a algunos de estos medicamentos que puede generar efectos adversos los cuales incluye daño irreversible en la piel así como en distintos órganos como los riñones produciendo Insuficiencia renal aguda o en el hígado por daño celular que genera insuficiencia hepática, además de provocar alteraciones endocrinológicas que provocan infertilidad, y alteraciones genotóxicas (daño en el material genético por diferentes sustancias físicas o químicas) y teratogénicas (defecto congénito durante la gestación), por lo que estas sustancias toman el nombre de citotóxicas (1,3-5).

De manera similar, aunque la intensidad de exposición de los trabajadores es menor que la de los pacientes que reciben este tipo de tratamiento, la exposición ocupacional tiende a acumularse con el tiempo (6). Cabe mencionar que todos estos efectos pueden aumentar su riesgo al utilizar equipos de bioseguridad de manera inadecuada o más aún al no utilizarlo (7).

Importante tomar en cuenta que en nuestro país no contamos con documentación que ampare directamente las situaciones de riesgos laborales con el manejo de estas sustancias, por eso es que no se cuenta con un plan de control con biomarcadores específicos basados en el manejo de medicamentos antineoplásicos de uso habitual, como la ciclofosfamida, y que además esté ligado al tiempo de exposición diario y semanal, por tener un acceso limitado a estos estudios. **Hipótesis:** La exposición a medicamentos antineoplásicos (citotóxicos) genera alteraciones en la salud tras la manipulación ocupacional prolongada los cuales pueden ser prevenibles. **Justificación:** Describir los daños a la salud del personal que se encuentra expuesto a citostáticos, para emplear protocolos de vigilancia de la salud que consten en procesos adecuados de prevención, al manipular, preparar, diluir, administrar y desechar los medicamentos citostáticos en el área de Oncología y disminuir las afectaciones más graves de la salud de los trabajadores.

Objetivo: Evaluar los efectos adversos de salud en el personal sanitario que labora en el área de Oncología de Clínica Privada de Quito, expuestos a medicamentos antineoplásicos al manipular, preparar y administrar en el tratamiento de cáncer, para prevenir riesgos laborales. Por lo que los **objetivos específicos** eran: 1. Describir las

características sociodemográficas del personal evaluado. 2. Determinar las alteraciones en la salud del personal expuesto a citostáticos que se presentan con mayor frecuencia. 3. Correlacionar las alteraciones sobre la salud de acuerdo al tiempo de exposición, grupos etarios y sexo. 4. Determinar qué porcentaje de los trabajadores conoce sobre los efectos y riesgos en la salud de la exposición a citostáticos. 5. Proponer protocolo de vigilancia de salud y seguridad ocupacional en el área de oncología.

Método

Diseño y población de estudio: Estudio observacional de tipo longitudinal retro prospectivo, descriptivo, no experimental. Los datos se tomarán durante el año 2021, en una población de 14 trabajadores de la salud que realizan la reconstitución y dilución de las fórmulas oncológicas, así como en el personal que administra la quimioterapia, en el servicio de Oncología. La población proviene de una Clínica privada en la ciudad de Quito, misma que consta de 2 sucursales, al norte de la ciudad y en el Valle de Cumbayá. Se propone realizar el estudio a todas las instituciones de Salud de la ciudad de Quito que tengan área de Oncología y manejen sustancias citostáticas.

Criterios de inclusión y exclusión: Para el presente se tomarán en cuenta como criterios de inclusión: trabajadores del personal de salud que manipulen, preparen, diluyan, administren y desechen medicamentos citostáticos que de forma voluntaria deseen participar en el estudio, el personal del área de trabajo deberá permanecer mínimo un tiempo de 8 horas por día para ser parte del estudio y laborar por mínimo 3 días a la semana. Se excluirán aquellos trabajadores que no deseen participar de forma voluntaria y el personal que no asista por cualquier factor a todos los estudios que se realizarán por día.

VARIABLES DEL ESTUDIO: El estudio mantendrá como variable independiente la exposición a medicamentos citostáticos y como variable dependiente efectos en la salud en el personal expuesto.

Fuentes de información: Se propone emplear una encuesta laboral validada y que se encuentre relacionada al manejo de los agentes citostáticos, que sugieran el manejo de protocolos de seguridad, uso de equipos de protección personal así como los efectos adversos sobre la salud por la manipulación de estas sustancias, tomando en cuenta como referencia el cuestionario básico y criterios metodológicos para las Encuestas sobre Condiciones de Trabajo, Empleo y Salud en América Latina y el Caribe (8), además de la Hoja de Recogida de Datos del Trabajador Expuesto a Agentes Citostáticos propuesto por la Comisión de Salud Pública de España (7), de este última encuesta no se empleará la sección de datos personales donde consta de nombre y apellido, ya que la propuesta del estudio dispone de información confidencial.

Además se tomarán en cuenta algunos puntos de la Encuesta para trabajadores expuestos a Citostáticos del Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Trabajadores Expuestos a Citostáticos 2016, propuesto por el Ministerio de Salud pública de Chile (9), los cuales ayudarán a que las respuestas otorgadas por el personal evaluado sea más directo y fácil de tabular, como los datos de salud reproductiva la misma que está direccionada a la fertilidad de la persona encuestada, así como signos y síntomas clínicos que puedan

guiarnos para un posible efectos sobre la salud por exposición a agentes antineoplásicos, de igual forma se pretende recabar con esta encuesta el uso de equipos de protección personal, toda esta información es un complemento de la segunda encuesta propuesta.

Con esto se sugiere realizar una encuesta propia para esta propuesta con los puntos que proporcionarán información importante para este estudio.

Toma de muestras biológicas: Se propone recolectar muestras de orina de los trabajadores de las 2 sucursales, mismas que se tomaran en 24 horas, almacenadas bajo congelamiento (-20 C) durante la recolección y el transporte hasta llegar a la preparación de las muestras. Además se realizará la toma de muestras de sangre venosa y orina al culminar la jornada laboral, y al 5to día de trabajo tras exposición de los agentes citostáticos, en toda la población de trabajadores. Muestras que serán llevadas para análisis tras la recolección (10).

Análisis de muestras: Se propone realizar el estudio de metabolitos y creatinina en sangre y orina recogida al final del turno del 5to día según protocolo. La concentración de ciclofosfamida, cisplatino, 5-fluoracilo, ifosfamida y metotrexate, puede detectarse mediante un método altamente específico y sensible, como la espectrometría de masas (0,1 ng/ml de orina) (10). Se analizarán muestras de orina en 24 horas se realizará utilizando el método GC-MSMS (cromatografía de gases con espectroscopia de masas en tándem), para algunos agentes como es el caso de ciclofosfamida, ya que es uno de los medicamentos quimioterapéuticos más utilizados.

Parar la determinación de ciclofosfamina el método más sensible y específico es el estudio de este agente en orina. Varios estudios han demostrado con sus resultados que durante la preparación y administración de citostáticos, dentro de los cuales está la ciclofosfamida, el personal se encontró internamente expuesto a este medicamento en particular (11,12).

En sangre se propone realizar el análisis de biometría hemática para estudiar glóbulos blancos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, así como perfil de química sanguínea.

Una vez realizado el análisis de estas muestras se determinará el grupo de trabajadores que requieran estudios más específicos para lo que utilizaremos Mutagenicidad urinaria, (Test de Ames), Determinación de tioéteres urinarios, además de estudio citogenéticos los cuales podrían incluir estudios de cromosomas, como fragilidad cromosómica o aberraciones cromosómicas, intercambio de cromatides hermanas (10,13,14).

Análisis Estadístico: Los datos serán organizados en programa Microsoft Excel, para luego ser analizados con el programa SPSS.

Principios Éticos: Todos los participantes serán informados sobre la confidencialidad de los procedimientos a realizar, riesgos, beneficios y resultados. Los participantes darán voluntariamente su consentimiento informado. Posteriormente, los resultados toxicológicos serán entregados a los evaluadores, quienes los explicarán en detalle y los implementarán de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki (15). Además, la propuesta será evaluada por el Comité de Ética de la Universidad Internacional SEK.

Resultados Esperados

Con la presente propuesta se espera obtener como resultados manifestaciones clínicas agudas y crónicas en todo el personal que labora en el área de Oncología obtenidas de la encuesta validada, además de reflejar resultados en los estudios de biomarcadores tanto en orina como en sangre que estén ligados a alteraciones en la reproducción sexual como infertilidad, abortos espontáneos, etc, así como problemas hematológicos con cáncer, genotoxicidad y teratogenicidad en el personal (11,15)

Rosales (11), sugiere que sí existe relación entre los resultados de exposición de ciclofosfamida y el análisis de muestras dentro de un período de 24 horas, ya que la detección de dosis de este medicamento se evidencia como las más altas en ese período, determinando de esta forma que el cuerpo sí se encuentra expuesto a la toxicidad de la ciclofosfamida y aumenta el riesgo de generar daño si la exposición es más prolongada durante la jornada laboral además de tomar en cuenta que la exposición también se genera por una limpieza inadecuada del área de trabajo dejando residuos del agente citostático generando una toxicidad añadida después de la preparación del mismo.

Tras la recolección de datos sociodemográficos utilizados con la hoja de recogida de datos del trabajador expuesto a agentes citostáticos (7), existe relación entre el personal femenino ya que pertenecen al área de enfermería y tiempo de exposición prolongados y por algunos años, a agentes citostáticos generando efectos adversos en la salud reproductiva femenina como abortos espontáneos, problemas para concebir, embarazos ectópicos, malformaciones fetales, teratogenicidad, todo aquello redactado según las conclusiones de la revisión bibliográfica de Viñeta (16).

Otros aspectos esperados tras la realización del estudio son las alteraciones de genotoxicidad como aquellas descritas en personal sanitario con exposición a los antineoplásicos en el estudio de Aristizabal (17), quien redacta que “las proteínas XRCC1 y XRCC3 son necesarias para la reparación eficaz de los antineoplásicos y los polimorfismos en estos genes pueden asociarse con una respuesta individual a la exposición a antineoplásicos”, por lo que en este estudio donde hubo grupo de trabajadores expuesto vs. los no expuestos, concluyendo que tras el estudio de ADN de los genes XRCC1 Y XRCC3, mostraron un aumento significativo de las alteraciones en estos genes en el grupo de trabajadores expuestos, generando la conclusión de que la exposición ocupacional a agentes antineoplásicos puede generar daños genotóxicos y ser un riesgo para la salud humana (17), así como también lo menciona Ladeira (18)

Otro posible resultado esperado es aquel que se relaciona con las aberraciones cromosómicas mismas que están ligadas al riesgo de desarrollo de cáncer, y tal como se lo menciona en el estudio de Roussel, los resultados mostraron que el nivel de aberraciones cromosómicas fue significativamente mayor en los trabajadores expuestos a medicamentos citostáticos en relación al grupo control, durante la exposición ocupacional laboral normal, lo que lleva a relacionarlo con el desarrollo de cáncer en personal expuesto (19).

Mateo (20) y El Elbiary señalan que existe también factores que relacionan alteración a nivel del ADN celular y Viñeta (16) sugiere que puede desarrollarse algún tipo de cáncer como por ejemplo de mama o a nivel sanguíneo como leucemia.

Para la representación de los resultados esperados se utilizará el método de tablas con las variantes mencionadas, por lo que se detallará como ejemplo algunas variantes.

Tabla N° 1. Características Sociodemográficas de la población de estudios

	n		%	
Sexo				
Masculino				
Femenino				
	Mujeres		Hombres	
	n	%	n	%
Grupo de Edad				
18 -34 años				
35- 49 años				
≥50 años				
Ocupación				
Enfermera/o				
Farmacéutico				
Servicios generales				
Trabajo en otro lugar				
Si				
No				

Tabla N°2. Condiciones de empleo del personal evaluado

	Mujeres		Hombres	
	n	%	n	%
Antigüedad en el puesto de trabajo en años				
≤ 1 año				
1-4 años				
5-9 años				
≥9 años				
Horas de trabajo con exposición por día				
1-4 horas				
4-8 horas				
≥8 horas				

Días de trabajo por semana
1-3 días
3-5 días
≥ 5 días
Uso de equipos de protección personal
Si
No
NC

Tabla N°3. Caracterización del personal de acuerdo a las Condiciones del puesto de trabajo .

	Mujeres		Hombres	
	n	%	n	%
Descripción de actividades				
Preparación de citostáticos				
Limpieza de área de preparación				
Transporte interno en el servicio				
Administración				
Limpieza área clínica				
Disposición de residuos				
Contacto y/o atención clínica de pacientes				
Otros				
Elementos de protección personal que utiliza				
Delantal o bata desechable				
Cubre cabello				
Mascarilla desechable				
Mascarilla con FFPP				
Guantes de latex				
Guantes de nitrilo				
Gafas protectoras				
Pechera plástica				
Cubre calzado desechable				
Botas de goma				
Otros				

<p>Nombre del citostático más utilizado</p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>Fluoracilo</p> <p>Metrotexate</p> <p>Doxorrubicins</p> <p>Platinos</p> <p>Otros</p>
<p>Medida de prevención con cabina de flujo</p> <p>Si</p> <p>No</p> <p>NC</p>

Limitaciones y Fortalezas

La realización de algunos métodos diagnósticos que están relacionados al estudio del manejo de agentes citostáticos y los efectos sobre la salud en el personal sanitario que manipula, reconstituye y administra estos medicamentos se ven limitados en nuestro medio por el alto costo que esto constituye, así como limitación en la realización e interpretación de los mismos en los laboratorios por ser de alta complejidad. Existen también posibles limitaciones por parte del grupo a evaluarse como por ejemplo que no todo el personal desee colaborar, produciendo indirectamente que el tamaño muestral para el estudio sea pequeño, otra posible limitación relacionado al personal es que la información recabada en las encuestas en relación al tiempo de exposición del personal con los agentes citostáticos sea el correcto, siendo lo ideal un total de tiempo entre el lugar actual de trabajo y el manejo en lugares laborales anteriores.

Las fortalezas de esta propuesta de estudio es que sería el primero en realizarse en nuestra ciudad en relación a los efectos adversos por exposición prolongada sobre la salud en personal sanitario que maneja medicamentos citostáticos, además que se tomarán en cuenta puntos importantes en las encuestas al personal evaluado directamente relacionados al trabajo con estos agentes y no una evaluación de manera general. Los estudios que se propone realizar consta desde biomarcadores en orina y sangre hasta estudios cromosómicos y genéticos dependiendo el caso de cada trabajador. Tiene la posibilidad de poder realizarse en cualquier otro centro médico que manejen este tipo de agentes para tratamientos oncológicos.

Implicaciones

La presente propuesta permitirá generar nuevos estudios relacionados a los efectos de salud en el personal expuesto a citostáticos a nivel nacional, además de promover de esta manera la generación de protocolos de vigilancia de salud específicos para trabajadores expuestos a estos agentes, así como crear una legislación que permita evaluar el cumplimiento específico con el personal que mantiene relación directa con estos medicamentos en el área de Oncología de establecimientos de salud. A ésto se suma la implementación de control y chequeo de salud, en el cual conste una evaluación sistémica completa del personal expuesto, con estudios de metabolitos en orina y sangre, de manera periódica con un máximo de intervalo entre un examen y otro de 6 meses, así también métodos diagnósticos genéticos y de fertilidad, etc, cuando se lo amerite de manera individual y de manera obligatoria cada 2 años, en cada establecimiento que haya laborado el trabajador.

Revisión Bibliográfica

1. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG. NTP 163: Exposición laboral a compuestos citostáticos. Inst Nac Segur e Hig en el Trab [Internet]. 1984;6. Available from: https://www.insst.es/documents/94886/326801/ntp_163.pdf/d000f1e0-4812-4a4b-a4c4-5064ed2e4250
2. Competitividad Y. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Guía buenas prácticas para Trab Prof expuestos a agentes citostáticos. 2021;
3. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res - Rev Mutat Res* [Internet]. 2016;770(2015):35–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.05.001>
4. Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 1996 Aug 17;355(1–2):253–61.
5. Marroqui Lopez-Calvero C, Riesco García MI. Valoration of the risk of exposition to cytostatic medications in the Hospital of Ciudad Real. *Med Segur Trab (Madr)* [Internet]. 2009;55(215):82–5. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0465-546X2009000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. De P, Escobar M. Riesgos y efectos producidos por el manejo de citostáticos Risks and effects produced by the handling of cytostatics Abstract. 2021;5(3):76–84.
7. García. MIG. Agentes citostáticos. In: Comisión de salud pública [Internet]. 2006. p. 5–92. Available from: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>
8. Benavides FG, Merino-Salazar P, Cornelio C, Assunção AA, Agudelo-Suárez AA, Amable M, et al. Cuestionario básico y criterios metodológicos para las Encuestas sobre Condiciones de Trabajo, Empleo y Salud en América Latina y el Caribe TT - Basic questionnaire and methodological criteria for Surveys on Working Conditions, Employment, and Health in . *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016;32(9):e00210715–e00210715. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000904004
9. Salud M de. Protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos. 2016;79. Available from: <https://serviciodesaludaconcagua.cl/files/prevencion-de-riesgos-y-salud-ocupacional/Protocolo-de-Vigilancia-a-Citostáticos.pdf>
10. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview. *Toxicol Lett* [Internet]. 2011;207(1):42–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.08.022>
11. Rosales-rimache JA. Artículo Original EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A EVALUATION OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CYCLOPHOSPHAMIDE. 2013;30(4):590–4.
12. Gajski G, Ladeira C, Gerić M, Garaj-Vrhovac V, Viegas S. Genotoxicity assessment of a selected cytostatic drug mixture in human lymphocytes: A study

- based on concentrations relevant for occupational exposure. *Environ Res.* 2018;161(October 2017):26–34.
13. El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol.* 2013;33(3):196–201.
 14. Volume V, Social S. Efectos citogenéticos por exposición ocupacional a citostáticos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2004;42(6):487–92.
 15. Lancharro PM, De Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, González JDM. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: A review of recent literature. *Farm Hosp.* 2016;40(6):604–21.
 16. Viñeta Ruiz M, Gallego Yanez MJ, Villanueva GP. Manejo de citostáticos y salud reproductiva: revisión bibliográfica. *Med Segur Trab (Madr)* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Aug 10];59(233):426–43. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2013000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 17. Aristizabal-Pachon AF, Castillo WO. Genotoxic evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicol Res* [Internet]. 2020;36(1):29–36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43188-019-00003-7>
 18. Ladeira C, Viegas S, Pádua M, Gomes M, Carolino E, Gomes MC, et al. Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. *J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues.* 2014;77(14–16):879–87.
 19. Roussel C, Witt KL, Shaw PB, Connor TH. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutat Res - Rev Mutat Res* [Internet]. 2019;781(June):207–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.08.002>
 20. Mateo González-Román M, Hidalgo García PP, Peña Otero D. Cytostatic drugs and risk of genotoxicity in health workers. A literature review. *Enfermería Clínica (English Ed.* 2021;31(4):247–53.