

300627

17

2ij



Universidad La Salle

Escuela de Ciencias Químicas

Incorporada a la U. N. A. M.

"PROPUESTAS PARA EL ADECUADO MANEJO DE
SUSTANCIAS CITOTOXICAS Y MEDICAMENTOS
ONCOLOGICOS EN LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA "

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

ANTONIO NAVARRO JIMENEZ.

DIRECTOR DE TESIS :
Q. F. B. JOAQUÍN GONZALEZ ROBLEDO

México, D. F. 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis abuelos...

por haberme dado unas magníficas pautas.

por haberme dado la capacidad para terminar toda una etapa de
estudios.

por darme la oportunidad de conocer la felicidad, la tristeza y el
dolor, porque por esto puedo entender y disfrutar estos bellos
momentos.

A mis abuelas Lucita y Juvenita ...

por haber hecho de mi papá un hombre responsable.

A mi abuelito Martín Jiménez U. ...

porque siempre creyó en mí, por su amor y porque sé que ahora nos
cuida a todos. Nunca lo olvidaré ... Juvenita .

A mis papás ... por su entrega y amor ... a los 2 les amo mucho.

A mi papá Rodolfo Navarro H. ...

por que ha sido el mejor ejemplo de hombre trabajador y cumplido
con su familia, porque con él he aprendido que la vida no es
fácil y que hay que luchar para ser el mejor.

A mi mamá Ma. Esther Jiménez R. ...

por que se que nunca ha estado ni estará lejos de mí, porque no hay
ser más bello que ella, que siempre lo ha dado todo por sus
hijos, su esposo, mamá y hermano.

A cada una de mis hermanas: José Beatrice, José de Jesús y Margarita ...
porque sus consejos y llamados de atención han sido siempre oportunos
por todas las momentos en que tomé decisiones con alegría,
tristeza y orgullo. Por responder a un hermano tan noble.

A mi abuelita Chelita Ruiz ...
por sus oraciones, por encargarme siempre a ser un buen estudiante y
un buen hijo, por creer en mí y Clara, por su gran amor.

A mi tío Martín Jiménez R. ...
por todos tus consejos y forma tan especial de decirlos.
por ser además un buen amigo y compañero.

A Laura Esther Montoya L. ...
Definitivamente, la Mejor Chica, porque contigo mi felicidad es más
que completa y puedo disfrutar cada momento al máximo.
Porque gracias a ti tengo un bello sueño por realizar, y recordar...
... You are my dream come true ... Te amo ...

A Alfonso Uribe M. ...
Eso más que un amigo has sido otro hermano más, por todo lo que
juntos hicimos y logramos, pero más que nada por estar
siempre ahí. Gracias.

A mis otros grandes amigos: David M. Contreras C. y Rodrigo Lorian Rivas C

A la doctora Susela Sánchez de Corral ...

por haber sido la culpable de que me interesara y gustara la Química.

Al Instituto México y Uto Juven: ...

por haber complementado mi formación cristiana y por lo que han sido en y para mi vida.

A esta tesis ...

que me permite manifestarles a todas las personas antes mencionadas que las quiero mucho y que por ellas voy a triunfar en la vida. Nuevamente, Mil Gracias a todos Ustedes.

Agradezco profundamente también a todas las personas que de alguna forma me ayudaron amablemente a elaborar esta tesis:

L. F. B. Joaquín González Robledo.

L. Claudia Hernández del Castillo.

L. F. B. Verónica Hernández Sánchez

L. F. B. Elena María del Rayo Logano Martínez.

L. F. B. Ricardo Payret García.

L. F. S. Saul Víctor Domínguez Martínez.

Dr. Miguel Peniche Flores.

Dr. Guillermo León Rangel

A todos los profesores de la carrera, por compartir sus conocimientos y experiencias, y a la Escuela de Ciencias Químicas de la UBSA.

Esta tesis la ofrezco y la dedico a la memoria de estas Grandes personas :

a mi abuelto : Martín Jiménez Vidal.

a mi tío : Néstor Navarro Huarte.

a: Dr. Carlos Montoya Juárez.

a: Ma. de los Angeles Eugenia Molina.

a: Ma. Orlinda Morales Narvaez.

PROPUESTAS PARA EL
ADECUADO MANEJO DE
SUSTANCIAS CITOTÓXICAS Y
MEDICAMENTOS ONCOLOGICOS
EN LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

OBJETIVO :

Disefiar propuestas que indiquen en forma clara y especifica como manejar con seguridad y correctamente los Productos Antineoplásicos, así como las condiciones para su transportación, distribución y almacenamiento.

Garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan las características requeridas para su uso.

I N D I C E

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| I) GENERALIDADES | 7 |
| II) CÁNCER, CARCINOGENESIS Y PRODUCTOS ANTINEOPLÁSICOS | 10 |
| A) Origen de la Carcinogénesis Química | 14 |
| B) Vías Metabólicas Comunes Para Carcinógenos Químicos y Medicamentos | |
| Alquilantes Anticancer | 15 |
| C) Determinantes del Huésped en Carcinogénesis Química | 15 |
| D) Interacciones Entre Carcinógenos Químicos y Cocarcinógenos | 18 |
| E) Interacción Entre Carcinógenos Químicos y Radiación | 20 |
| F) Agentes Antineoplásicos y Daño Cromosoma en Humanos , Inducido por | |
| Dichos Agentes | 22 |
| F.1.- Clasificación de los Agentes Antineoplásicos. Agentes Solistas | 23 |
| a) Agentes Alquilantes | 23 |
| b) Antimetabolitos | 27 |
| c) Productos Naturales : Antibióticos y Alcaloides | 31 |
| d) Hormonas | 33 |
| e) Isótopos Radioactivos y Metales Pesados | 34 |
| f) Metilhidrazinas | 34 |
| g) Enzimas : La Asparginasa | 34 |
| F.2.- Combinación de Agentes | 34 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| III) | TRANSPORTACIÓN DE LA MATERIA PRIMA Y PRODUCTO TERMINADO. RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA MATERIA PRIMA Y DEL PRODUCTO TERMINADO | 36 |
| | A) Transportación y Recepción de Materiales | 36 |
| | B) Almacenamiento | 37 |
| | | |
| IV) | FABRICACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS | 39 |
| | A) Producción | 39 |
| | A.1.- Instalaciones | 39 |
| | A.2.- Proceso | 40 |
| | B) Acondicionamiento..... | 41 |
| | B.1.- Instalaciones | 41 |
| | B.2.- Proceso | 41 |
| | C) Limpieza de Áreas y Equipo de Trabajo e Inactivación de los Productos Antineoplásicos..... | 42 |
| | C.1.- Limpieza del Material Utilizado en Surtido, Muestreo y Análisis | 43 |
| | C.2.- Limpieza del Equipo Utilizado y de Cubículos de Trabajo | 44 |
| | D) Destrucción y Disposición de los Desechos de Productos Antineoplásicos | 51 |
| | D.1.- Requerimientos del Área para el Almacenamiento de Desechos de Residuos Peligrosos | 51 |
| | D.2.- Transportación de Residuos Peligrosos | 54 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| V) | PROTECCIÓN DEL PERSONAL | 57 |
| | A) Responsabilidad empresa / empleado. (Marco Legal) | 57 |
| | B) Protección física y rotación del personal. Tipo de vestido | 59 |
| | B.1.- Protección al Muestreo | 61 |
| | B.2.- Protección al Hacer el Análisis Químico y al Surtir | 61 |
| | B.3.- Protección en Producción | 63 |
| | B.4.- Protección al Acondicionar | 63 |
| | C) Reacciones Alérgicas y Medidas de Seguridad | 64 |
| | D) Recomendaciones Prácticas para el Personal | 65 |
| | | |
| VI) | CONCLUSIONES | 67 |
| | | |
| | GLOSARIO | 70 |
| | | |
| | BIBLIOGRAFIA | 72 |

INTRODUCCION

Aproximadamente 30 agentes quimioterapéuticos se encuentran disponibles comercialmente y otros 70 en desarrollo clínico. Los profesionistas de la salud, involucrados en la prescripción y administración de quimioterapia, han aumentado su interés y preocupación en las consecuencias potenciales que se generan de la exposición que se tiene mientras se manejan estos agentes. Por lo tanto, el constante y creciente uso de los **productos antineoplásicos**, requiere que se cuente con la información para que se tomen las precauciones necesarias para la seguridad del personal que trabaja con estos. Al encontrarse esta muy dispersa y no existir suficiente información sobre las medidas de seguridad, precauciones y riesgos al trabajar con estos productos, surgió la idea de elaborar estas propuestas.

Estas propuestas ayudarán a las empresas a proporcionar la información necesaria que debe conocer el personal que se relaciona o trabaja con los **productos antineoplásicos**, pues el derecho que tienen todos los seres humanos¹ a que se proteja su salud, quedó señalado en los artículos 22 y 25 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos de la ONU de 1948, que incluye además los derechos a la seguridad social y al bienestar de la familia. Estos artículos fueron ampliados en el pacto internacional de los derechos económicos, sociales y culturales (1966) en el que se hace énfasis en el Derecho a la Salud. En México, el 3 de Febrero de 1983 se modificó el artículo 4to de la Constitución de 1917, el que desde entonces señala que *"Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y las modalidades para el acceso a los servicios de salud"*.

001) García Romero Horacio. "Derechos Humanos y Protección de la Salud"; JAP, Marzo-Abril 1995, 10:28-30.

De hecho la Constitución se refiere a todos los aspectos que tienen relación con la salud: higiene, trabajo, vivienda, salario, medio ambiente, por lo anterior, la parte fundamental de esta tesis se encuentra en el capítulo V "Protección del Personal".

Ya que la salud es uno de los elementos más valiosos del ser humano, su protección debe ser una de las preocupaciones más apremiantes de la sociedad y de cada uno de los individuos, por esta razón, el manejo de las sustancias y medicamentos oncológicos, deberá realizarse bajo estrictas medidas de seguridad elaboradas por cada empresa, tomando en cuenta que estos **productos antineoplásicos** son fármacos que alteran el crecimiento celular, la actividad mitótica, la diferenciación de los tejidos y entonces, se puede originar una **neoplasia** que es un proceso maligno celular cuyas características únicas (pérdida de los mecanismos de control normales), tienen como resultado un crecimiento sin regulación, ausencia de diferenciación y capacidad de invadir los tejidos locales. Por esto, se dice que son productos citotóxicos.

Se ha reconocido que el más alto nivel de disfrute de salud es uno de los Derechos Humanos fundamentales. Llamamos derechos humanos a todas aquellas facultades, prerrogativas o libertades que tiene una persona, indispensables para su digna subsistencia. Es por esto que los laboratorios farmacéuticos deben preocuparse por ofrecer a su personal capacitación y/o información, para que esté consiente de la importancia que tiene el ser cuidadoso con este tipo de sustancias, en primer lugar, por su seguridad y en segundo, por ser estas, sustancias con un alto costo.

Las áreas que principalmente deberán conocer esta información son las que tienen contacto directo con dicha materia prima : Recepción de Materiales y personal que surte dicha materia, Control de Calidad (inspectores y químicos analistas), Producción y Acondicionamiento. También es recomendable que los departamentos de Compras, Marketing y Recursos Humanos conozcan en que

condiciones se deben solicitar, como se deben manejar como materia prima y producto terminado (envase, identificación, etc.), pues existen algunas normas y leyes que se refieren al cuidado de la salud dentro de áreas de trabajo.

Cabe mencionar que este trabajo se ha realizado para que sea considerado como un manual de cGMP's, por lo cual, lo que esté escrito aquí será considerado como parte de dichas normas. Así como enfocado solo a los Laboratorios Farmacéuticos, por lo que las medidas de precaución que se mencionan serán exclusivamente para el manejo de **productos antineoplásicos** y medicamentos oncológicos dentro de estas empresas.

CAPITULO 1

GENERALIDADES.

CAPITULO I

GENERALIDADES

Para saber la importancia que tienen estas propuestas se deberán conocer varios conceptos que son importantes:

El término **cáncer**¹, se refiere a todos los tumores malignos o neoplasias malignas que se originan en los tejidos del organismo, ya sean carcinomas, sarcomas o linfomas. A los carcinomas y sarcomas, se les denomina tumores sólidos (para distinguirlos de las neoplasias hematológicas). Los cánceres o tumores malignos se caracterizan por los siguientes rasgos:

- a) Crecimiento rápido, con infiltración y destrucción de los tejidos.
- b) Producción de metástasis (formaciones tumorales secundarias a distancia del tumor primitivo - transmisión vía linfática - .
- c) Recidiva después de extirpación.
- d) Evolución maligna, que lleva a la muerte del paciente.

Un concepto importante, es el carácter autónomo del crecimiento tumoral; se trata de una formación independiente que se comporta de forma extraña al organismo, que vive a expensas de este y toma las sustancias nutritivas necesarias del huésped, siendo su crecimiento ilimitado, pues estas células malignas:

- Son capaces de producir una respuesta inmunológica.
- Pueden cultivarse in vitro y dar lugar a colonias (son clonógenas).
- Pueden inocularse a los animales de experimentación.

002) Litter M.; Farmacología Experimental y Clínica; ed. el Atenco, 7ma. edición., Argentina, 1988, p.p. 1737 - 1751.

El cáncer también puede ser definido³ como una enfermedad que se caracteriza por falta o debilitamiento del mecanismo de control que esta involucrado en la división celular. Las células proliferan rápidamente teniendo una alta demanda para el DNA y consecuentemente requiere grandes cantidades de los substratos nucleótidos purina y pirimidina.

Los diversos grupos de fármacos usados en el tratamiento de enfermedades malignas⁴ y los más conocidos son los agentes alquilantes y los antimetabolitos. Los agentes alquilantes, actúan, como su nombre lo indica, por alquilación, enlazándose a la guanina y posiblemente a otras bases en el DNA y así, cancelan la división celular.

Los agentes antineoplásicos⁴ no son descritos como específicos, esto quiere decir que no son afectadas solamente las células malignas, sino también otras actividades de la división celular, como la de los huesos medulares, piel, mucosa gastrointestinal y tejido "foetal".

El mecanismo de acción de los medicamentos antineoplásicos⁵, frecuentemente es interactuar con el DNA y RNA ó en la síntesis de proteínas, no es sorprendente que algunos de estos agentes sean conocidos por causar carcinogénesis, mutagénesis o efectos teratogénicos y estos, pueden ser absorbidos durante su manipulación⁶. La exposición ocupacional ha sido implicada como un posible riesgo; incrementando los niveles de actividad mutagénica, esto fue demostrado en las concentraciones encontradas (de dicha actividad) en la orina de enfermeras que estuvieron involucradas en la preparación y administración de estos medicamentos. Varios estudios dicen que se debería tener como un indicador de la mutagenicidad pruebas de orina en las personas que trabajan con dichos productos.

003) Wilman, Derry E.V.; The Chemistry of Antitumor Agents; ed. Blackie, Great Britain, 1990, p.p. 202 - 254.

004) Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 28th Edition, p.p. 171 - 175.

005) Zimmerman P.F., Larsen R.K., Barkley E.W. and Gallelli J.F. "Recommendation for the Safe Handling of Injectable Antineoplastic Drug Products"; Am. J. Hosp. Pharm.; 1981, 38: 1693 - 1695.

006) Zellmer W.A. "Fear of Anticancer Drugs"; Am. J. Hosp. Pharm.,(Editorial), Apr. 1984; 41: 665.

Es conveniente saber que algunos de estos principios activos son mutagénicos ó carcinogénicos en bacterias ó animales^{7, 8} y han sido implicados en ocasionar tumores en hombres, por lo que han sido desarrolladas algunas guías para manejar apropiadamente los medicamentos quimioterapéuticos.

La toxicidad de los compuestos mencionados⁴ es generalmente una función de su actividad terapéutica. Sus efectos antineoplásicos son dependientes de una acción que no es selectiva para las células malignas y pueden afectar rápidamente la división celular. Además algunos de estos agentes⁴ son poderosamente "vesicants" que en contacto directo pueden causar diversos grados de necrosis en el tejido local. Otras drogas antineoplásicas pueden causar celulitis e irritación en la piel, membranas mucosas, especialmente en los ojos. La velocidad de inicio de los efectos adversos es variable.

Los efectos adversos de todos los agentes antineoplásicos, variando la extensión, se pueden dividir en efectos que ocurren poco después de la administración, los que tardan días o semanas y los que tardan aún más, que no llegan a ser evidentes en años.

Los agentes antineoplásicos, incluyendo a los agentes alquilantes, que son conocidos por tener una acción radionimética y las nitrosoureas y procarbazona, han mostrado ser carcinogénicos y algunos, son mutagénicos. Ha habido numerosos reportes de segundos cánceres, particularmente leucemia, linfomas y células "squamous" carcinomas, ocurriendo después de un periodo latente de 4 años siguientes del inicio de la quimioterapia del cáncer.

007) Harrison B.R. "Developing Guidelines for Working with Antineoplastic Drugs"; Am. J. Hosp. Pharm.; Nov 1981; 38:1686 - 1693.

008) Donner A.L. "Possible Risk of Working with Antineoplastic Drugs in Horizontal Laminar Flow Hoods", (letter); Am. J. Hosp. Pharm.; Aug 1978; 35 : 900 .

CAPITULO 2

CANCER, CARCINOGENESIS Y PRODUCTOS ANTINEOPLASICOS.

CAPÍTULO II

CÁNCER, CARCINOGENESIS Y PRODUCTOS ANTINEOPLÁSICOS.

El potencial **carcinogénico** de los fármacos anticáncer es discutido al seleccionar principios básicos de químicos carcinogénicos. Los medicamentos anticáncer que actúan por diversos mecanismos de acción, como la alquilación o por una fuerte unión al DNA, frecuentemente causan cáncer en animales de experimentación y pueden ser carcinogénicos en el hombre⁹.

Los **agentes antineoplásicos** son clasificados como altamente reactivos en el sistema biológico y su utilidad en enfermedades malignas derivadas de su toxicidad a una rápida proliferación en un tejido neoplásico¹⁰. Esto quiere decir que todos los fármacos antineoplásicos son citotóxicos (venenos celulares) y por lo tanto afectan el desarrollo tanto de células normales como neoplásicas. Sin embargo, dado que las células neoplásicas son mucho más efectivas y se multiplican con mucho mayor rapidez que las normales, son más susceptibles al efecto de estos fármacos¹¹.

Algunas células de tejidos normales, como las de la médula ósea y las de la mucosa gastrointestinal, que lógicamente son muy activas, presentan una susceptibilidad particular al efecto de los antineoplásicos¹¹. Al darse un nivel de dosis total, la edad, en la primera exposición a químicos **carcinógenos** ha demostrado ser un

009) Harris, C.C. "The Carcinogenicity of Anticancer Drugs: a Hazard in Man"; *Cancer*. 1976; 37: 1014 - 1023.

010) Sieber, S.M., Adamson, R.H. "Toxicity of Antineoplastic Agents in Man: Chromosomal Aberration, Amifertility Effects, Congenital Malformations and Carcinogenic Potential" *Adv. Cancer Res.*, 1975; 22: 57 - 69.

011) Suzanne Loebl; George Spratto, Ph. D.; Estelle Heckheimer, R.N.; "Manual de Farmacología"; Ediciones Orientación S.A. de C.V.; México 1990; Vol. 1, p.p. 189 - 192.

factor de riesgo importante en estudios experimentales y en algunas investigaciones epidemiológicas en el hombre⁹.

El margen entre la dosis del medicamento antineoplásico necesaria para destruir las células neoplásicas y aquella capaz de provocar daño a la médula ósea, es muy estrecho. Por lo tanto, los pacientes que reciben este tipo de medicamento deben ser vigilados estrechamente en busca de signos de depresión de la médula ósea, tales como la leucopenia, plaquetopenia y disminución en la cuenta eritrocítica. El conteo de plaquetas y glóbulos blancos frecuentemente se usa como una guía para la dosificación por ser el parámetro que con mayor rapidez muestra los signos de sobredosificación. La toxicidad de los antineoplásicos también se manifiesta en el revestimiento del tracto gastrointestinal. Las úlceras orales, el sangrado intestinal y la diarrea son signos de una toxicidad excesiva¹¹.

A largo plazo la toxicidad de los agentes antitumorales son el objeto de incrementar los cuidados por varias razones¹⁰ :

1ro. El desarrollo de más y nuevos agentes activos, el uso incrementado de la quimioterapia combinada y el progreso en el soporte de la terapia ha incrementado el tiempo de sobrevivencia de pacientes con cáncer y algún efecto de "cura" en algunos pacientes con leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Burkitt, *choriocarcinoma* y tumor de Wilms.

2do. Algunos pacientes con cáncer reciben la misma dosis de agentes antineoplásicos relativamente en periodos largos de tiempo, para prevenir metástasis o mantener una remisión.

3ro. Algunos agentes antineoplásicos también poseen actividad inmunosupresiva, presumiblemente porque sus efectos en linfocitos y en la rápida proliferación de células en el sistema hematopoyético, la relación entre estados de inmunodeficiencia y malignidad ha despertado considerablemente interés.

4to. Porque en sus propiedades inmunosupresivas, los agentes antineoplásicos están incrementando su uso como medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios y son administrados a largo plazo, básicamente en receptores de trasplantes de riñón y en pacientes que no sufren de enfermedades malignas como dermatomiositis, artritis reumáticas, psoriasis, lupus sistémico eritematoso y glomerulonefritis.

5to. El éxito de tratamiento en niños con neoplasma, ha permitido que estos lleguen a ser adultos; los efectos de agentes citotóxicos en las funciones de reproducción tienen que llegar a ser de importancia práctica.

Por esto la administración crónica de agentes antineoplásicos e inmunosupresivos para pacientes con cáncer y pacientes en condiciones no neoplásicas hace que se asignen efectos tóxicos de estos fármacos a largo plazo.

Un solo medicamento puede tener múltiples consecuencias en estudios experimentales; por ejemplo, la actinomicina D puede actuar como fármaco anticáncer, anticarcinogénico y como carcinógeno. Esta incertidumbre y los resultados clínicos, conceden segundas neoplasias, seguidas de la terapia del cáncer en niños y adultos lo que indica que se deben seguir ciertos cuidados en los pacientes que han tenido largos periodos recibiendo dicha terapia. Puede ser necesario discontinuar el medicamento en caso de encontrar una disminución brusca en el conteo de glóbulos blancos al hacer el examen de sangre o médula ósea. Los pacientes, deberán someterse a revisiones médicas cuidadosas aún después de terminado el tratamiento.

3ro. Algunos agentes antineoplásicos también poseen actividad inmunosupresiva, presumiblemente porque sus efectos en linfocitos y en la rápida proliferación de células en el sistema hematopoyético, la relación entre estados de inmunodeficiencia y malignidad ha despertado considerablemente interés.

4to. Porque en sus propiedades inmunosupresivas, los agentes antineoplásicos están incrementando su uso como medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios y son administrados a largo plazo, básicamente en receptores de transplantes de riñón y en pacientes que no sufren de enfermedades malignas como dermatomiositis, artritis reumáticas, psoriasis, lupus sistémico eritematoso y glomerulonefritis.

5to. El éxito de tratamiento en niños con neoplasma, ha permitido que estos lleguen a ser adultos; los efectos de agentes citotóxicos en las funciones de reproducción tienen que llegar a ser de importancia práctica.

Por esto la administración crónica de agentes antineoplásicos e inmunosupresivos para pacientes con cáncer y pacientes en condiciones no neoplásicas hace que se asignen efectos tóxicos de estos fármacos a largo plazo.

Un solo medicamento puede tener múltiples consecuencias en estudios experimentales; por ejemplo, la actinomicina D puede actuar como fármaco anticáncer, anticarcinogénico y como carcinógeno. Esta incertidumbre y los resultados clínicos, conceden segundas neoplásias, seguidas de la terapia del cáncer en niños y adultos lo que indica que se deben seguir ciertos cuidados en los pacientes que han tenido largos periodos recibiendo dicha terapia. Puede ser necesario discontinuar el medicamento en caso de encontrar una disminución brusca en el conteo de glóbulos blancos al hacer el examen de sangre o médula ósea. Los pacientes, deberán someterse a revisiones médicas cuidadosas aún después de terminado el tratamiento.

La "Clinical Oncologist" se ha enfocado a librar a sus pacientes del cáncer. Un número incrementado de sobrevivientes a largos periodos en ciertos tipos de cáncer, por ejemplo el tumor de Wilms, leucemia linfocítica aguda y enfermedad de Hodgkin, atestiguan al éxito de una terapia agresiva. Los agudos efectos de las terapias intensivas son bien conocidos. Siempre, las consecuencias demoradas están bien definidas. Una de estas demoras es una segunda neoplásia maligna, causada por la cancer-terapia. Estas consecuencias se originan de diversas fuentes: 1) Algunos fármacos anticancer son carcinogénicas en animales de experimentación y generalmente, los que actúan por alquilación (mostazas nitrogenadas) y/o por enlace fuerte al DNA (actinomicina D), son carcinogénicos y secundariamente estos metabolitos no son usualmente oncogénicos. 2) Numerosos casos reportados de nuevos cánceres en pacientes tratados con la cancer-terapia han aparecido en la literatura recientemente^{12, 13}. 3) Pacientes con transplantes renales que reciben medicamentos inmunosupresores (anticancer) tienen riesgo de incrementar el desarrollo de tumores mesenquimal y epitelial. 4) Posibles lesiones precánceres, displasia epitelial, ha sido frecuentemente observada en pacientes que reciben medicamentos anticancer.

A) ORIGEN DE LA CARCINOGENESIS QUÍMICA ?

La mayoría de los cánceres en humanos aparece como consecuencia de químicos carcinogénicos. La inducción al tumor por agentes químicos depende del medio de exposición, dosis y régimen.

012) Davis, J.L., Prout, M.N., Mc Keena, P.J., Cole D. and Korbiz, B.; "Acute Leukemia Complicating Metastatic Breast Cancer"; *Cancer*, 1973, 31: 543 - 546. *

013) Harris, C. "Immunosuppressive Anticancer Drugs in Man - Their Oncogenic Potential" *Radiology*, 1975; 114:163 - 167. *

El puerto de entrada y distribución en el cuerpo, determina en gran parte los sitios de transformación neoplásica causada por carcinógenos químicos no requiriendo de activación metabólica (carcinógenos de actividad directa). Al llegar al sitio-blanco, los **carcinógenos** químicos requiriendo de activación metabólica, usualmente solo inducen al tumor en estos tejidos conteniendo enzimas de activación celular. La interacción entre ruta de exposición, absorción, distribución, metabolismo y excreción de quimiocarcinógenos son complejas y en general pobremente entendibles. Por ejemplo, la N-dibutilnitrosamina, un carcinógeno, requiere de activación metabólica, usualmente produce cáncer hepático cuando se administra oralmente, pero cuando es por inyección subcutánea se origina cáncer de vejiga.

El régimen de exposición en estudios experimentales pueden también afectar el sitio del tumor e incidir al mismo: 1) Solo una exposición de dietilnitrosamina predominantemente causa tumores renales en ratas, cuando exposiciones múltiples inducen predominantemente carcinomas hepáticos; y 2) Al dar un nivel de dosis total, fraccionando estas dosis, es usualmente más efectiva que una sola exposición ^{14,15,16}.

Un distintivo de décadas pasadas ha sido el descubrimiento de que algunos agentes químicos requieren de activación metabólica. Igualmente importante, un interés renovado se origina en los factores del huésped cuando se incrementa o decrece la susceptibilidad a los quimiocarcinógenos.

-
- 014) Saffiotti, U., Montesano, R., Sellakumar, A., Cefis, F., and Kaufman, D.; "Respiratory Tract Carcinogenesis in Hamsters Induced by Different Numbers of Administrations of Benzo(a)pyrene and Ferric Oxide"; *Cancer Res.* 1972; 32: 1073 - 1081. *
- 015) Weisburger, E.; "A Critical Evaluation of the Methods Used for Determining Carcinogenicity" *J.Clin. Pharmacol. New Drugs* (in press). *
- 016) Weisburger J.; "Chemical Carcinogenesis in Cancer Medicine", J. Holland and E. Frei, Eds. Philadelphia, Lea and Fibiger, 1973; p.p. 45 - 90. *

B) VÍAS METABÓLICAS COMUNES PARA CARCINÓGENOS QUÍMICOS Y FÁRMACOS ALQUILANTES ANTICÁNCER⁹

Un cáncer iatrogénico sigue a la terapia del cáncer, algo que al parecer es paradójico. Desafortunadamente, los carciñoquímicos y agentes alquilantes usados en la terapia del cáncer, frecuentemente siguen una vía metabólica común (Fig. 1). Espontáneamente, o por activación enzimática, estos químicos forman reacciones electrofílicas y dañan células por enlace con células nucleofílicas macromoleculares incluyendo al DNA. En el paciente con cáncer este daño ocurre tanto en células neoplásicas como en normales. Un daño letal, es obviamente el efecto deseado en células neoplásicas, sin embargo, células normales pueden ser afectadas. Asumiendo que el daño no es letal en células neoplásicas se puede esperar a que vuelvan a ser normales. Si el daño celular no puede ser reparado, la transformación neoplásica y/o mutación, puede ocurrir. Estas nuevas células neoplásicas pueden progresar aparentando cáncer si las defensas del huésped son inadecuadas.

C) DETERMINANTES DEL HUESPED EN CARCINOGENESIS QUÍMICA⁹

Esta revisión se enfocará a factores selectos que modifican el metabolismo de carcinogénesis química, que determinan en parte la susceptibilidad de las células del huésped para la transformación a células neoplásicas.

El sitio-blanco predominante de quimiocarcinógenos depende de la distribución de los carcinógenos y de el sitio de activación metabólica. Ahora se reconoce que algunos agentes químicos **carcinógenos** pueden ser activados tan bien como detoxificados por enzimas microsomales. Este balance complejo entre activación y

detoxificación está siendo intensamente estudiado en algunos laboratorios, porque la modificación de este balance,

la decreción en la activación y/o incremento de la detoxificación, es un posible propósito de intervención profiláctica así como en retardar o interrumpir el proceso de oncogénesis. Como se nota en la fig. 1, la activación es considerada al envolver la formación de reacciones electrofílicas.

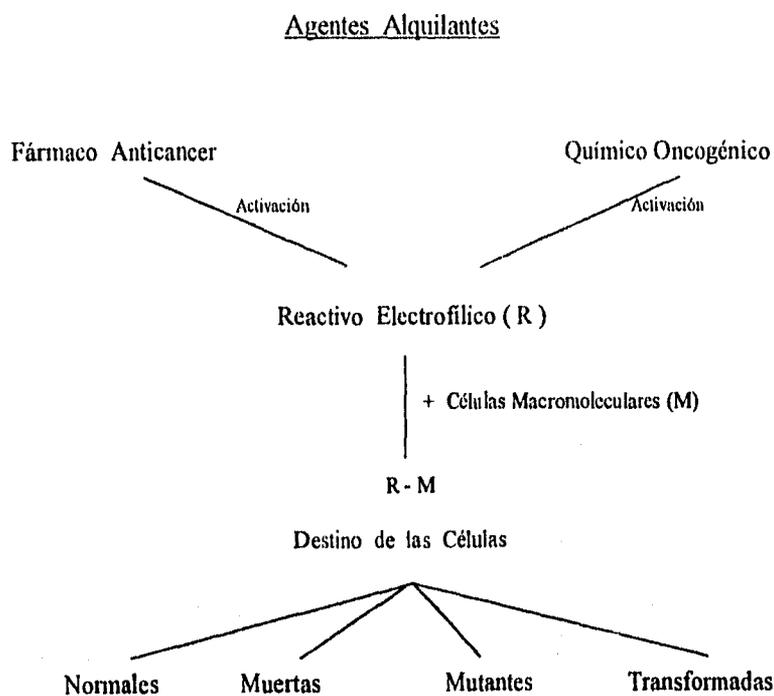


Fig. 1. Destino de las células expuestas a agentes alquilantes. Algunos fármacos anticancer y químicos oncógenos dan reacciones electrofílicas espontáneas o por activación enzimática. Estos electrofílicos se enlazan a células macromoleculares y dañan a las células. La transformación neoplásica es una posible consecuencia de este daño.

El nivel de activación enzimática es dependiente en una variedad de factores endógenos y exógenos, como se muestra en estudios del metabolismo de hidrocarbonatos aromáticos polinucleares. Nebert et al.¹⁷ ha demostrado que el nivel de Aril Hidrocarbon Hidroxilasa (AHH), una oxigenasa microsomal es un control genético bajo en ratones. Preliminarmente en el hombre también se sugiere el control genético del AHH¹⁸. El nivel de AHH varía entre tejidos de una especie a otra.

Los factores exógenos pueden marcar la influencia de niveles de AHH. Como muchos sistemas de enzimas microsomales, AHH puede ser inducido en el hombre por un gran número de químicos carcinogénicos y químicos no carcinogénicos^{19, 20, 21}. En el hombre, el humo del cigarro es un inductor potente de AHH en macrófagos pulmonares²² y placenta¹⁹.

Una variedad de fármacos, incluyendo sedantes comunes como barbitúricos, alteran el nivel de enzimas microsomales. Finalmente, varios vegetales (dietéticos) contienen compuestos naturales capaces de inducir AHH²³. Por consiguiente, el factor genético que controla la activación metabólica de los quimiocarcinógenos puede ser un muy importante determinante en la susceptibilidad de individuos a quimiocarcinógenos.

-
- 017) Nebert, D., Goujon, F., and Gielen, J. "Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Induction of Polycyclic Hydrocarbons - Simple Autosomal Dominant Trait in the Mouse" *Nature*, 1972; 236: 107 - 109. *
 - 018) Kellerman, G., Shaw, C. and Kellerman, M. "Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Inducibility and Bronchogenic Carcinoma", *N. Engl. J. Med.*, 1973; 289: 934 - 937. *
 - 019) Conney, A.H., Coutinho, C., Kocchlin, B., Swann, R., Cheripko, J., Itimpellizzeri, C., and Baruth, H. "From Animals to Man - Metabolic Considerations" *Clin. Pharmacol. Ther.*; 1974; 16: 176 - 182. *
 - 020) Conney, A., Welch, R., Kuntzman, R., Chang, R., Jackson, M., Munro-Faure, A., Peack, A., Bye, A., Poland, A., Poppers, P., Finster, M., and Wolff, J. "Effects of Environmental Chemical on the Metabolism of drugs, Carcinogens and Normal Body Constituents in Man" *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1971; 179: 155 - 172. *
 - 021) Vessel, E., Passananti, G., Greene, F., and Page, J. "Genetic Control of Drug Levels and of the Induction of Drug-metabolizing Enzymes in Man - Individual Variability in the Extent of Allopurinol and Nortriptyline Inhibition of Drug Metabolism" *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1971; 179: 752 - 773. *
 - 022) Cantrell, E., Bushee, D., Warr, G. and Martin, R. "Induction of Aryl Hydrocarbon Hydroxylase in Human Lymphocytes and Pulmonary Alveolar Macrophage-a comparison. *Life Sci.* 1973; 13: 1649 - 1654. *
 - 023) Wattenberg, L. "Dietary Modification of Intestinal and Pulmonary Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Activity" *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1972; 23: 741 - 748. *

D) INTERACCIONES ENTRE CARCINÓGENOS QUÍMICOS Y COCARCINÓGENOS.

Los cocarcinógenos aumentan la tumorigenicidad de quimiocarcinógenos, incrementando la probabilidad de transformación neoplásica y/o incrementar la habilidad de estas células transformadas a un cáncer. Los fármacos que son carcinogénicos en animales de experimentación, incluyendo el metotrexato^{24, 25, 26} fluorouracil^{27, 28}, azatioprina^{29, 30}, ciclofosfamida^{31, 31}, y corticoesteroides^{32, 33}. El metotrexato y azatioprina pueden ser carcinógenos débiles. Sin embargo, otros estudios experimentales han fallado al demostrar la carcinogenicidad del metotrexato³⁴ por esto el problema requiere de más estudios.

La azatioprina y los corticoesteroides han sido utilizados en la mayoría de los pacientes con transplantes renales que han desarrollado cáncer. En un estudio retrospectivo reciente de Hoover y Fraumeni³⁵ en 6 000 receptores de transplante

-
- 024) Barich, L., Schwarz, J. and Barich D. "Oral Methotrexate in Mice - A Co-carcinogenic as Well as an Antitumor Agent to Methylcholanthrene - Induced Cutaneous Tumors" *J. Invest. Dermatol.*; 1972; 39: 615 - 619. *
- 025) Bertazzoli, C., Chieli, T. and Solcia, E. "Different Incidence of Breast Carcinoma or Fibroadenomas in Daunomycin or Adriamycin Treated Rats" *Exper.*; 1971; 27: 1209 - 1210. *
- 026) Bowen-Simpkins, P. and Hull, M. "Intra-epithelial Carcinoma of the Vagina Following Immunosuppression Treated with Topical 5-Fluorouracil." *Proc. R. Soc. Med.*; 1974; 67: 589 - 590. *
- 027) Soullunan, C.M., Tanaka, S., Arata, T., Simkovic, D., Miura, M. and Petropoulos, S. "Enhancement of Responses to Chemical Carcinogens by non-Oncogenic Viruses and Antimetabolites." *Prog. Exp. Tumor Res.*; 1969; 11: 194 - 212. *
- 028) Turbiter, S. and Shklar, G. "Effect of Fluorouracil on Carcinogenesis of Rat Submandibular Gland." *J. Dent. Res.*; 1971; 50: 987 - 994. *
- 029) Prejean, J.D., Griswold, D.P., Peckham, A.E., Weisburger, E. and Weisburger, J. "Carcinogenicity of Clinically Used Anti-cancer Agents." *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*; 1973; 14: 79. *
- 030) Sheehan, R., Shklar, G. and Tennenbaum, R. "Azathioprine Effect on Experimental Buccal Pouch Tumors" *Arch. Pathol.*; 1971; 21: 264 - 270. *
- 031) Sheehan, R. and Shklar, G. "The Effect of Cyclophosphamide on Experimental Salivary Gland Neoplasia." *Cancer Res.*; 1972; 32: 420 - 424. *
- 032) Pomeroy, T. C. and Hardy, W. G. "Enhancement of Radiation Carcinogenesis in Mice by Immunosuppression with Cortisone Acetate." *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*; 1973; 13: 35. *
- 033) Shklar, G. "Cortisone and Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis." *Cancer Res.*; 1966; 26: 2461 - 2463.
- 034) Rustia, M. and Shubik, P. "Life-Span Carcinogenicity Test with 4-Amino-N10Methylpteroylglutamic Acid (metotrexate) in Swiss Mice and Syrian Golden Hamsters." *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 1973; 26 : 329 - 338. *
- 035) Hoover, R. and Fraumeni, J.F. Jr. "Risk of Cancer in Renal Transplant Recipients" *Lancet*; 1973; ii: 55-57.*

renal, el riesgo de linfoma fue de alrededor de 35 veces de la expectación normal; cáncer de piel y labio ocurrió 4 veces más frecuente de lo esperado y el riesgo de otros cánceres demostrados fue de un exceso de 2.5 solo en hombres. Mientras estos fármacos carcinogénicos pueden agrandar el progreso y crecimiento de las células neoplásicas por inhibición del reconocimiento inmunológico, se carece de una prueba de comprobación directa.

Los cocarcinógenos son importantes en carcinogénesis respiratorias de humanos. El carcinoma broncogénico causado por el humo del tabaco es más frecuente en los fumadores que están expuestos a asbestos, radiación por uranio mineral y tal vez halo éteres.

Predominantemente, el tipo histológico de carcinoma broncogénico puede también ser influenciado. Células *squamous* de carcinoma son las más comunes del neoplasma broncogénico en fumadores de cigarro, pero los fumadores que están expuestos ya sea a halo éteres en industria, o radón y derivados en minas de uranio desarrollan células *oat* de carcinoma más frecuentemente que células *squamous* de carcinoma ^{36, 37}. La razón de que este riesgo se incremente para desarrollar células *oat* de carcinoma es desconocido, pero puede ser un cambio en la susceptibilidad, se sospecha de una población de células *squamous* de carcinoma y células de kulshitzky para células *oat* de carcinoma.

036) Figuero, W., Raszowski, R. and Weiss, W. "Lung Cancer in Chloromethyl Ether Workers." N. Engl. J. Med. 1973; 288: 1096 - 1098. *

037) Lamin, F., Wagoner, J. and Archer, G. "Radon Daughter Exposure and Respiratory Cancer Quantitative and Temporal Aspects." Springfield V.A., National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, 1971. *

E) INTERACCIÓN ENTRE CARCINÓGENOS QUÍMICOS Y RADIACIÓN⁹.

Se ha probado que la radiación es un agente carcinogénico en hombres y animales de experimentación. Al parecer, la radiación puede agrandar o retardar la inducción del tumor por carcinógenos químicos. El mecanismo para estos efectos divergentes, es desconocido. Sin embargo, la dosis y el régimen de exposición a la radiación y el intervalo de tiempo entre irradiación y administración del quimiocarcinógeno al parecer es importante.

Reportes clínicos del National Cancer Institute, indican un riesgo incrementado de que segundos cánceres surgen en pacientes con la enfermedad de Hodgkin, quienes recibieron terapia radioactiva seguida de una intensa quimioterapia con MOPP. En contraste datos en niños con cáncer indican que la Actomicina D disminuye el riesgo de segundos neoplasmas causados por terapia radioactiva. Se ha demostrado que la actomicina D disminuye el número de cáncer de piel en ratones inducidos por un quimiocarcinógeno, 7,12-dimetilbenzo(a)antraceno. Bajo otras condiciones experimentales, la actinomicina D es un carcinógeno potente en roedores. Por esto, la Actinomicina D puede actuar como un fármaco anticancer, un anticancerígeno y un carcinógeno. Incidentemente, es también un usual agente inmunosupresor y posiblemente es un cocarcinógeno. Las múltiples consecuencias de la, actinomicina D, ilustra la complejidad del problema, el cual es además compuesto por interacciones esencialmente desconocidas entre varias drogas, la influencia de carcinógenos del ambiente y finalmente los determinantes del huésped. Esto indica que se deben de tener cuidados en niños y adultos que han recibido terapia para el cáncer.

009) Harris, C.C. "The Carcinogenicity of Anticancer Drugs: a Hazard in Man", *Cancer*. 1976; 37: 1014 - 1023.

Estudios farmacogenéticos han demostrado una marcada variación entre individuos y su habilidad de metabolizar algunas medicamentos, incluyendo los fármacos anticancer^{21, 39}. Sin embargo pareciera ser razonable asumir que ciertos individuos pudieran ser altamente susceptibles al efecto carcinogénico potencial de fármacos alquilantes anticancer por su gran capacidad para la activación metabólica.

La consecuencia tardía de la cancer-terapia en niños es especialmente importante. Los niños tratados, tienen el potencial para poder vivir una vida normal. Desafortunadamente, ellos pueden ser más susceptibles a los efectos oncogénicos de los agentes quimioterapéuticos para el cáncer. Dando un nivel de dosis total, la edad, en la primera exposición a quimocarcinógenos ha sido demostrado ser un factor de riesgo en estudios experimentales y en algunas investigaciones epidemiológicas en el hombre. Individuos jóvenes tienen un riesgo aumentado al carcinoma broncogénico causado por el humo del cigarro³⁹ y ocupacionalmente relacionado con el cáncer de vejiga⁴⁰ cuando se compara con individuos de mayor edad. La leucemia, inducida por radiación y/o químicos, tiende a ocurrir antes del carcinoma causado por carcinógenos^{39,40,41}.

-
- 021) Vessel, E., Passananti, G., Greene, F., and Page, J. "Genetic Control of Drug Levels and of the Induction of Drug-metabolizing Enzymes in Man - Individual Variability in the Extent of Allopurinol and Nortriptyline Inhibition of Drug Metabolism" *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1971; 179: 752 - 773. *
- 038) Bagley, C., Bostick, F., and DeVita, V. "Clinical Pharmacology of Cyclophosphamide." *Cancer Res.* 1973; 33: 226 - 233. *
- 039) Hammond, E. "Smoking in Relation to the Death Rates of One Million Men and Women". *Natl. Cancer Inst. Monogr.*; 1966; 19: 127 - 204. *
- 040) Hoover, R. and Cole, P. "Temporal Aspects of Occupational Bladder Carcinogenesis". *N.Engl. J. Med.*; 1973; 288: 1040 - 1043. *
- 041) Miller, R.W., "Radiation Induced Cancer". *J. Natl. Cancer Inst.*; 1972; 49: 1221 - 1227. *

F) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS Y DAÑO CROMOSOMAL EN HUMANOS, INDUCIDO POR DICHS AGENTES^{2,10,11}.

La información de los efectos de los agentes antineoplásicos en cromosomas humanos es difícil de interpretar por varias razones. Estudios in vitro que se han realizado usando diversas concentraciones y diferente tipo de exposición, haciendo comparaciones de la relativa clastogenicidad de estos agentes, así como hipótesis en sus mecanismos de acción es altamente especulativo. En los estudios in vivo casi siempre han sido realizados usando preparaciones de cromosomas de pacientes que sufren de alguna enfermedad maligna, es evidente que a través de las aberraciones cromosomales se juega un rol en alguna forma de malignidad en humanos. En algunos casos, estudios citogénicos han sido realizados en tumores de pacientes que reciben radioterapia en adición a la quimioterapia para su enfermedad, aumentando una variable adicional de inducción de radiación al daño cromosomal. Además el uso incrementado de combinación quimioterápica en el tratamiento de enfermedades neoplásicas dificulta implicar a un solo agente en la producción de aberraciones cromosomales. Otras complicaciones surgen de la variedad de dosis utilizadas en estudios in vivo y por amplias diferencias entre estos estudios con respecto al tiempo de intervalo entre administración del (los) agente(s) y exaninación de cromosomas, un intervalo que ha variado de unas horas, a semanas y algunos meses. Sin embargo está claro que algunos agentes antineoplásicos están disponibles a dañar cromosomas humanos.

-
- 002) Litter M.; Farmacología Experimental y Clínica, ed. el Ateneo, 7ma. edición., Argentina, 1988, p.p. 1737 - 1751.
- 010) Sieber, S.M., Adamson, R.H. "Toxicity of Antineoplastic Agents in Man: Chromosomal Aberrations, Antifertility Effects, Congenital Malformations and Carcinogenic Potential" Adv. Cancer Res., 1975; 22: 57 - 69.
- 011) Suzanne Loebi; George Spratto, Ph. D. ; Estelle Heckheimer, R.N.; "Manual de Farmacología"; Ediciones Orientación S.A. de C.V.; México 1990; Vol. 1, p.p. 189 - 192.

F.1.- Clasificación de los Agentes Antineoplásicos. Agentes Solistas :

a) **Alquilantes :** Se cree que estos medicamentos se unen al ácido nucleico dentro del núcleo de la célula afectando la mitosis (división celular). Los agentes alquilantes son todas las sustancias obtenidas por síntesis y comprenden 5 grupos :

| Mostazas Nitrogenadas | Compuestos Etilenimínicos | Alquilsulfonatos | Nitrosoureas | Triazenos |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------|
| Ciclofosfamida Clorambucilo Melfalano Mecloretamina | Tiotepa | Busulfano Trecosulfano | Carmustina Lomustina Semustina | Dacarbazina |

Hexametilmelamina, Mitobronitol, Mitolactol, Pipobroman, Etiloglucid, Mustine, Estreptozaín, Clorozotocin, Mitoxantrona.

Los datos de la Tabla I indican que los agentes alquilantes enlistados, ejercen efectos adversos en cromosomas humanos, ya sea in vitro o in vivo. Leucocitos humanos incubados en mostazas nitrogenadas por 48 hrs. demuestran una alta incidencia de *polyploidy* y *endoreduplication*. Además, pruebas histológicas de células cultivadas in vivo e in vitro, revelan la presencia de células enormes y superfragmentadas de material genético indicando que los cromosomas han padecido un rompimiento excesivo; los fragmentos, se dispersan en el citoplasma, demostrando varios grados de condensación anormal. Todos estos efectos son notablemente similares a los producidos por la radiación. Esta exposición puede presentar daños al proceso mitótico de las células y por eso es distinto del daño del material cromosomal. En este estudio, las células que presentan aberraciones cromosomales al parecer pierden su capacidad de proliferación, pues un decremento gradual en el número de aberraciones después del tratamiento, fue notado en leucocitos periféricos. En otros estudios sobre cromosomas que se hicieron en muestras de sangre de pacientes, antes y después del tratamiento con mostazas nitrogenadas, se encontraron numerosos incrementos de aberraciones cromosomales después del tratamiento. El menor daño fue observado en los pacientes con la enfermedad de Hodgkin, tratados con mostazas nitrogenadas.

TABLA I

Human Chromosomal Damage Induced by Alkylating Agents

| Cell type | Test system and dose ^a | Time ^b | A b e r r a t i o n s | |
|---|--|--------------------|---|------------------------------|
| | | | % | Types ^c |
| Leukocyte | Nitrogen mustard (HN₂) In vitro; 0.02 | 48 hrs. | 39 (4) ^d | Fr, TrS, ExT, An |
| Leukocyte | In vivo; 12mg x 1 | 4 d | 4.5 (0) | Fr, DiS |
| Leukocyte | In vivo; dose n.s. ^g | During Rx | 24-37 (8,5) | BrS, TrS, An |
| Lymphocyte | In vivo; 15mg x 1 Cytosan | 24.5 hr | 3.0 (0) | GaT, BrT |
| Leukocyte | In vitro; 200-400 | 24 hr | 6.3 (5.5) | - |
| Leukocyte | In vitro; rat plasma ^f | 24 hr | 87 (5.5) | n.s. |
| Leukocyte | In vitro; 0.02 | 48 hr | 50 (11) | BrS, TrS, ExT, An, Fr |
| Burkitt (EB ₁) Leukocyte | In vitro; 0.05 In vivo; 100-350 mg / day | 22 hrs Variable | 71.4 (18.1) 0.17- 1.56 (0.01) ^e | An, BrT, GaT DiS, Fr, BrT |
| Leukocyte | In vivo; dose n.s. | n.s. | 1.12 (0.32) | TrS, BrS, DiS |
| Leukocyte | In vivo; 1.2-2.6 gm t.d. | 4 d-2 wk | 18.0 (10.4) | Fr, An |
| Lymphocyte | In vivo; 50 mg/day for >3mo | n.s. | >27.0 (12.1) | An, Fr, GaT |
| Lymphocyte | In vivo; 1.2-18.2 gm t.d. in 6-8 wk | 3 hr - 90 d | 16 (1.9) | BrT, GaT, Fr, ExT |
| Lymphocyte | In vivo; dose n.s. Melphalan | During Rx | 18.6 (1.5) | BrT, Fr, DiS |
| Lymphocyte | In vitro; 0.5 | 72 hr | 10 - 40 | GaT, BrT, Fr, ExT, DiS |
| Lymphocyte | In vivo; 20 mg x 1 | 24 hr | 12 (2) | GaT, BrT, ExT, RiS, DiS |

| Cell type | Test system and dose ^a | Time ^b | Aberrations | |
|------------|-------------------------------------|----------------------|-------------|---------------------------|
| | | | % | Types ^c |
| Leukocyte | Thio-TEPA In vitro; 5.0 | 24 hr | 50 (8) | BrT, Fr, ExT |
| Leukocyte | In vitro; 10.0 | 48 hr | 81 (<1) | BrT, ExT, ExS |
| | TEM | | | |
| Leukocyte | In vitro; 0.1 | 24 hr. | 50 (8) | BrT, Fr, ExT |
| Leukocyte | In vitro; 1.0 | 8 hr | 78.6 (6.0) | Ga, Br, ExT |
| | Busulfan | | | |
| Leukocyte | In vitro; 20.0 | 72 hr | 25.3 (0) | BrT, BrS, Fr, const |
| Leukocyte | In vivo; 2-8 mg/day for 18 wk | n. s. | 0.6 | Achromasia |
| | Chlorambucil | | | |
| Lymphocyte | In vitro; 1.5 | 72 hr | 32.2 | GaT, BrT, Fr, ExT, DiS |
| Lymphocyte | In vitro; 3.0 | 72 hr | 76-81 (2-6) | BrT, FrT, ExT |
| Lymphocyte | In vitro; 1.0 | 70 hr | 54.3 (0) | BrT, Fr, ExS |
| Lymphocyte | In vivo; dose n.s. | During Rx to 1 mo | 18.0 (8.6) | BrT |
| Leukocyte | In vivo; dose n.s. | 9 d | 31.8 | An, structural |

- a For in vitro test system, "dose" indicates drug concentration (mg/ml) in culture medium.
- b "Time" indicates the time between last dose of drug and cytogenetic analysis for in vivo studies, it indicates the time cells were incubated with the drug.
- c Code for aberrations: T = Chromatid, S = Chromosome, Fr = fragments, Di = dicentric, Br = breaks, Ga = gaps, Ex = exchanges or interchanges, Tr = translocations, Ri = ring, Br = bridge, An = aneuploid, const = constriction; therefore, BrT = chromatid break and BrS = chromosome break.
- d In parentheses, control, normal, or pretreatment values, where given.
- e Data expressed as breaks per cell.
- f Plasma, 0.5 ml, from a rat treated with 1000 mg/kg of cytoxan was added to a 10-ml culture of human leukocytes.
- g Abbreviations used in Table: Rx = treatment; n.s. = not specified, t.d. = total dose; d = day.

Hampel* et al. encontró que el citoxan, agregado directamente a cultivos de leucocitos humanos no dañó cromosomas; sin embargo, cuando el plasma tomado de ratas tratadas con el citoxan en un cultivo similar, numerosas aberraciones cromosomales fueron encontradas, sugiriendo que los leucocitos no se activan con el citoxan. El citoxan, se puede activar a través de las células HeLa. El daño genético

| Cell type | Test system and dose ^a | Time ^b | Aberrations | |
|------------|--------------------------------------|----------------------|-------------|---------------------------|
| | | | % | Types ^c |
| Leukocyte | Thio-TEPA In vitro; 5.0 | 24 hr | 50 (8) | BrT, Fr, ExT |
| Leukocyte | In vitro; 10.0 | 48 hr | 81 (<1) | BrT, ExT, ExS |
| Leukocyte | TEM In vitro; 0.1 | 24 hr. | 50 (8) | BrT, Fr, ExT |
| Leukocyte | In vitro; 1.0 | 8 hr | 78.6 (6.0) | Ga, Br, ExT |
| Leukocyte | Busulfan In vitro; 20.0 | 72 hr | 25.3 (0) | BrT, BrS, Fr, const |
| Leukocyte | In vivo; 2-8 mg/day for 18 wk | n. s. | 0.6 | Achromasia |
| Lymphocyte | Chlorambucil In vitro; 1.5 | 72 hr | 32.2 | GaT, BrT, Fr, ExT, DiS |
| Lymphocyte | In vitro; 3.0 | 72 hr | 76-81 (2-6) | BrT, FrT, ExT |
| Lymphocyte | In vitro; 1.0 | 70 hr | 54.3 (0) | BrT, Fr, ExS |
| Lymphocyte | In vivo; dose n.s. | During Rx to 1 mo | 18.0 (8.6) | BrT |
| Leukocyte | In vivo; dose n.s. | 9 d | 31.8 | An, structural |

- a For in vitro test system, "dose" indicates drug concentration (mg/ml) in culture medium.
- b "Time" indicates the time between last dose of drug and cytogenetic analysis for in vivo studies, it indicates the time cells were incubated with the drug.
- c Code for aberrations: T = Chromatid, S = Chromosome, Fr = fragments, Di = dicentrics, Br = breaks, Ga = gaps, Ex = exchanges or interchanges, Tr = translocations, Ri = ring, Br = bridge, An = aneuploid, const = constriction; therefore, BrT = chromatid break and BrS = chromosome break.
- d In parentheses, control, normal, or pretreatment values, where given.
- e Data expressed as breaks per cell.
- f Plasma, 0.5 ml, from a rat treated with 1000 mg/kg of cytoxan was added to a 10-ml culture of human leukocytes.
- g Abbreviations used in Table: Rx = treatment; n.s. = not specified, t.d. = total dose; d = day.

Hampel* et al. encontró que el citoxan, agregado directamente a cultivos de leucocitos humanos no dañó cromosomas; sin embargo, cuando el plasma tomado de ratas tratadas con el citoxan en un cultivo similar, numerosas aberraciones cromosomales fueron encontradas, sugiriendo que los leucocitos no se activan con el citoxan. El citoxan, se puede activar a través de las células HeLa. El daño genético

pudo haber precedido al daño mitótico, por ejemplo, el citoxan, como una mostaza nitrogenada, tiene 2 efectos separados, uno en el propio cromosoma y otro en el aparato mitótico.

También existe evidencia de que el melfalan puede inducir aberraciones cromosomales en células humanas in vitro e in vivo. En linfocitos periféricos incubados con melfalan (obtenidos de dos pacientes normales) se encontraron que 10 y 40%, examinados en la metafase presentaban daños después de 72 hrs. Las aberraciones más comunes fueron rupturas en la cromátida e isocromátida, cromosomas fragmentados y cambio de figuras cromátidas.

La trietilenotiofosforamida (Tio-tepa), induce daño cromosomal in vitro, aparentemente, aún no es posible saberlo en experimentos in vivo. Así como con el melfalan, la mayoría de las aberraciones cromosomales inducidas por la Tio-tepa estuvieron relacionadas con la cromátida y fueron descritas como cambios y ruptura de la cromátida. Estos efectos fueron relacionados con la dosis bajo el rango de concentración, (1-10mg/ml). La gran mayoría de las aberraciones cromosomales inducidas por la Tio-tepa, fueron ruptura de la cromátida e isocromátida; una dosis exponencial depende del incremento en el porcentaje de metafase, durante estas aberraciones cromosomales, fueron observadas, a través del promedio de rupturas por metafase, que ascendió aproximadamente linealmente con la dosis.

En la información consultada, del busulfán, dice que induce aberraciones cromosomales en condiciones in vitro e in vivo. Exponiendo el PHA (phytohemagglutinin) a busulfán (simulando leucocitos humanos) a varias concentraciones, se encontró que induce a aberraciones cromosomales y depresión mitótica en una dosis dada. Fueron reportadas algunas variaciones en las aberraciones, incluyendo constricciones secundarias, ruptura y fragmentación de la cromátida y varios efectos fueron notados con gran frecuencia en cromosomas específicos. Múltiples constricciones fueron encontradas en un brazo largo del

metacéntrico en el grupo A, en un brazo largo de los acocéntricos largos en el grupo D y en el brazo largo de un submetacéntrico de mediano tamaño en el grupo D. Otros cromosomas expuestos al azar, exhibieron constricciones o rupturas.

El clorambucil, también induce daño a cromosomas humanos en condiciones in vitro e in vivo. Cuando los linfocitos humanos fueron incubados por 72 hrs. en este activo, numerosas aberraciones cromosomales fueron encontradas incluyendo huecos-intervalos y rupturas, fragmentos en cromosomas, cambios en la cromátida y cromosomas dicéntricos.

b) Antimetabolitos : Estos medicamentos afectan procesos importantes del metabolismo celular. Algunos de ellos son tan parecidos a metabolitos celulares necesarios que la célula los incorpora por error, pero al no poder usarlos todo el mecanismo de la división celular se detiene. Esto quiere decir que estos fármacos actúan interfiriendo con la función de un metabolito esencial por un mecanismo de competición debido a que son análogos químicos, por lo que también se les denomina inhibidores análogos. En esta forma se impide la biosíntesis de los ácidos nucleicos que son esenciales para la vitalidad de todas las células de multiplicación rápida.

Dentro del grupo de los antimetabolitos se incluyen los análogos del ácido fólico, como el metotrexate; a los análogos de las purinas, como la 6-mercaptopurina y los análogos de la pirimidina como el 5-fluorouracilo. Por lo que se tienen estos 3 grupos:

| Antagonistas o Análogos del Ácido Fólico o Antifólicos | Antagonistas o Análogos de las Purinas | Antagonistas o Análogos de las Pirimidinas |
|--|--|--|
| Metotrexato Metotrexato Sódico Leucovorina | Mercaptopurina Tioguanina | Fluorouracilo Citarabina |

Ametopterina Sódica.

Los datos en la tabla II, muestran que algunos antimetabolitos antitumor, inducen daños cromosomales en las células humanas. Voorhees et. al. incubó linfocitos periféricos humanos con metotrexato (1 y 10 mg/ml) por periodos de 6, 24 y 72 hrs. y notó un decremento en el índice mitótico y un incremento incidente de ruptura e intervalos en la cromátida e isocromátida así como cambios en figuras y fragmentaciones. Estos efectos que incrementados con largas exposiciones se marcaron aún más con altas concentraciones, fueron notadas a concentraciones 3 y 30 veces, estos logros en plasma de pacientes con psoriasis, tratados con metotrexato. Los pacientes que han recibido metotrexato por periodos de 1 mes a 9 años; el intervalo entre la última dosis de metotrexato y análisis citogenético varia de 1.5 hrs. a 16 meses.

TABLA II
Human Chromosomal Damage Induced by Antimetabolites

| Cell type | Test system and dose ^a | Time ^b | A b e r r a t i o n s | |
|------------|--|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | % | Types ^c |
| Leukocyte | Methotrexate In vitro; 100.0 | 24 hr | 10 (8) ^d | Negative |
| Leukocyte | In vitro; 1.0 | 72 hr | 28 (6) | GaT, BrT, Fr |
| Leukocyte | In vivo; 25 mg-9 gm t.d. ^e | 1.5 hr-16 mo | 10.6 (9.4) | GaT, BrT, ExT |
| Lymphocyte | In vivo; 50-380 mg t.d. | n.s. ^f | 16 (9) | BrT, GaT, BrS, GaS |
| Leukocyte | In vivo; dose n.s. | n.s. | 1.30 (0.32) | BrS, TrS, Fr |
| Marrow | In vivo; 25-50 mg | 1-5 d | 10-22 (0.2) | BrT, BrS, Fr |
| Marrow | In vivo; 20-35 mg / wk | 4 d | 15 (2) | GaT, BrT |
| Leukocyte | Cytosine arabinoside In vitro; 2.0 | 8 hr | 60 (12) | BrS |
| WI-38 | In vitro; 2.0 | 3 hr | 62 (2) | BrS, Fr, RiS |
| Leukocyte | In vitro; 12.0 | 15 hr | 22 (3) | DiS, RiS, Fr |
| Marrow | In vivo; 100-200 mg / m ² x 5 | Variable | 15-95 (1) | BrT, BrS, Fr, crosion |

| Cell type | Test system and dose ^a | Time ^b | A b e r r a t i o n s | |
|------------|---|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| | | | % | Types ^c |
| Leukocyte | 6-Mercaptopurine In vitro; 0.01 | 48 hr | 19 (4) | Fr, TrS, ExT An, BrS, TrS, EXT |
| | In vivo; dose n.s. | During Rx ^e | 32 | |
| Marrow | In vivo; 100 mg / d x 13 Azathioprine (Imuran) | n. s. | 90 | An |
| Lymphocyte | In vitro; 46.0 | 24 hr | 33.5 (5.5) | GaT, BrT |
| Lymphocyte | In vivo; 1.5-2.5 mg / kg / d | Variable | --- | Negative |
| Leukocyte | In vivo; 38-148 mg / d x 1-57 mo | Variable | --- | Negative |
| Leukocyte | In vivo; 100-150 mg / d | n. s. | 8.7 (3.1) | BrS, BrT, GaS, GaT |
| Marrow | In vivo; 1.8-5.9 gm t. d. | 12 - 24 d | 12 (3.2) | BrT, BrS, ExT |
| Marrow | In vivo; 50-150 mg / d x 7-635 d | variable | 9.1 (1.6) | BrS, BrT, Fr, ExT |
| Marrow | In vivo; 100-150 mg / d | n. s. | --- | Negative |
| Leukocyte | 5-Fluorouracil In vivo; 0.24-1.0 gm t.d. | Variable | 16.9 (10.4) | Fr |

- a. For in vitro test system, "dose" indicates drug concentration (mg/ml) in culture medium.
- b. "Time" indicates the time between last dose of drug and cytogenetic analysis for in vivo studies, it indicates the time cells were incubated with the drug.
- c. Code for aberrations: T = Chromatid, S = Chromosome, Fr = fragments, Di = dicentric, Br = breaks, Ga = gaps, Ex = exchanges or interchanges, Tr = translocations, Ri = ring, Br = bridge, An = aneuploid, therefore, BrT = chromatid break and BrS = chromosome break.
- d. In parentheses, control, normal, or pretreatment values, where given.
- e. Abbreviations used in Table: Rx = treatment; n. s. = not specified, t. d. = total dose; d = day.

Se ha acumulado evidencia, primeramente de estudios in vitro, de la *cytosine arabinoside* induce aberraciones cromosomales en células de humanos, pero el mecanismo por el cual el fármaco exhorta a estos efectos aún no es claro. Añadido a cultivos de leucocitos humanos, se despreja el índice mitótico e incrementa la incidencia de aberraciones cromosomales; estas aberraciones consisten, primeramente en intervalos y rupturas abiertas y pueden ser reversibles por añadidura de 4-deoxirribósidos a los cultivos. Los autores de este reporte por consiguiente sugieren que los efectos citogénicos de *cytosine arabinoside*, tienen la capacidad de inhibir la síntesis del DNA.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la 6-mercaptipurina (6-MP) puede dañar los cromosomas de las células humanas. Nasjleti y Spencer* encontraron aberraciones cromosomales en el 19% de la metafase de los leucocitos incubados con la droga (0.01 mg/ml) por 48 hrs. Numerosas aberraciones estructurales en cromosomas y cromátida fueron notadas similares a las producidas por las mostazas nitrogenadas. Así como reportes de pacientes con daños cromosomales después del tratamiento con mostazas nitrogenadas, indican un descenso en el número de células con anomalías en cromosomas, se vio después de terminar el tratamiento con 6-MP. Pedersen*, encontró numerosos cromosomas anormales en las células de la sangre, huesos medulares y piel de pacientes con leucemia tratados con 6-MP.

Muy poca información que considere los efectos del 5-fluorouracilo (5-FU), en cromosomas humanos se encuentra disponible; en un estudio, 4 pacientes tratados con 5-FU por varios tumores sólidos, mostraron alguna evidencia de daño cromosomal (fragmentación y *aneuploidy*), pero el porcentaje de células que muestran dicho daño son solo ligeramente un poco más altas que en los controles.

c) Productos Naturales: Antibióticos y Alcaloides : A pesar de que probablemente también afecten la división celular, ciertas sustancias naturales (alcaloides y antibióticos) han demostrado ser útiles al emplearse como antineoplásicos.

Existe una serie de antibióticos con propiedades citotóxicas o antineoplásicas; estos antibióticos corresponden a 5 grupos desde un punto de vista químico:

| Antraciclina | Cromomicinas | Glucopéptidos | Cromopéptidos | Mitosanos |
|-------------------------------|--------------|---------------|---------------|------------|
| Dainorubicina Doxorubicina | Mitramicina | Bleomicina | Dactinomicina | Mitomicina |

Dentro del grupo de los alcaloides, de la Vinca se han aislado unos 55 alcaloides, pero los que tiene actividad antineoplásica son principalmente dos y son dimeros que contienen los núcleos indol y dihidroindol: Vimblastina, que se emplea como sulfato y la Vincristina, que también se utiliza como sulfato.

La Podofilotoxina es el principio activo de la resina de la planta *Podophyllum peltatum* y a partir de ella se han preparado derivados semisintéticos que son glucósidos: el Etopósido y el Tenipósido.

La tabla III muestra que a través de algunos antibióticos antitumor se induce daño cromosomal in vitro, y de sus efectos in vivo poca información se ha obtenido. La actinomicina D, causa inhibición mitótica y daño cromosomal así como rompimiento en la cromátida en cultivo de leucocitos humanos y en células HeLa. Los rompimientos incluyen rearrreglos incrementados directamente con la dosis. A la concentración más alta de actinomicin D (2.5 mg/ml), 75 % de las células fueron destruidas, en la mitosis, no fue completa la inhibición en las células que quedaban intactas. Las regiones centroméricas de los cromosomas fueron el sitio de ruptura más frecuente, sugiriendo que esta región es rica en residuos de guanina, a los que la actinomicina se prefiere enlazar.

TABLE III

Human Chromosomal Damage Induced by Antitumor Antibiotics.

| Cell type | Test system and dose ^a | Time ^b | A b e r r a t i o n s | |
|-------------------------|---|--------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| | | | % | Types ^c |
| Leukocyte | Actinomycin D In vitro; 0.2 | 24 hr | 0.32 (0.005) ^d | BrT, TrT |
| HeLa | In vitro; 1.0 | 1 hr | 0.6 (0.005) ^d | BrT, TrT |
| Leukocyte | In vitro; 0.02 | 24 hr | -- | Mitotic inhibition |
| Leukocyte | Dauromycin In vitro; 0.02 | 24 hr | 57.1 (0) ^e | FrT, ExT |
| Lymphocyte | In vitro; 0.3 | 72 hr | 96 (4) | ExT, DiS, RiS, Fr |
| Marrow | In vitro; 80-420 mg / m ² t.d. ^f | Variable | 61 (10) | BrT, ExT, Fr, RiS, DiS |
| Leukocyte | Adriamycin In vitro; 0.02 | 24 hr | 83.6 (3.5) | FrT, FrS, ExT, ExS |
| Leukocyte | Mitomycin C In vitro; 1.0 | 1 hr | 62 | ExT, BrS, BrT, Fr |
| Leukocyte | In vitro; 1.0 | 24 hr | 2.3 (0.03) ^d | BrS, Fr, ExS |
| Leukocyte | Bleomycin In vitro; 2.0 | 72 hr | 43.3 (3.3) | GaT, GaS, BrT, BrS, DiS, RiS, Fr |
| HeLa | In vitro; 10.0 | 20 hr | 12.9 (0.3) | GaT, BrT, FrT, TrS |
| Leukemic Lymphoblast | In vitro; 10.0 | 20 hr | 2.1 (0.1) | GaT, BrT, FrT, RiS, TrS |
| Marrow | In vivo; 252-360 mg t.d. | n. s. ^f | 40.2 (7.5) | GaT, BrT |
| Leukocyte | Phleomycin In vitro; 10.0 | 24 hr | 24-32 (0.4) | GaT, BrT, Fr |

a For in vitro test system, "dose" indicates drug concentration (mg/ml) in culture medium.

b "Time" indicates the time between last dose of drug and cytogenetic analysis; for in vivo studies, it indicates the time cells were incubated with the drug.

c Code for aberrations: T = Chromatid, S = Chromosome, Fr = fragments, Di = dicentric, Br = breaks, Ga = gaps, Ex = exchanges or interchanges, Tr = translocations, Ri = ring, Br = bridge, therefore BrT = chromatid break and BrS = chromosome break.

d Data expressed as breaks per cell.

e In parentheses, control, normal, or pretreatment values, where given.

f n. s. = not specified, t. d. = total dose.

La Daunomina induce daños citogenéticos severos en células humanas in vivo e in vitro. Las aberraciones cromosomales fueron encontradas en un 57 % de los leucocitos expuestos al daunomicin (0.02 mg/ml) por 24 hrs.; a concentraciones mayores, la droga inhibe la mitosis. La concentración más efectiva del fármaco, fue de 0.3 mg/ml en tiempos de exposición de 48, 66 o 72 hrs. La daunomicin, afecta a los cromosomas durante el periodo G2 y demora la mitosis en las células que realizan la síntesis del DNA.

La adriamicin, un compuesto muy relacionado con la daunomicin, también causa daños citogenéticos in vitro a células humanas, induciendo un amplio espectro de aberraciones en modalidades no hechas al azar.

La mitomicin C induce daños morfológicos severos en células de mamíferos, incluyendo fragmentación nuclear y depolimerización parcial del DNA nuclear y causa aberraciones cromosomales en cultivos de leucocitos humanos. Células en la fase G2 fueron resistentes a los efectos antimitótico y citogenético de la droga. Los daños inducidos de la mitomicin C no son al azar, las regiones de constricción secundaria de cromosomas 1, 9 y 16 son más susceptibles a ruptura.

La bleomicin, no aparece en la inhibición de síntesis del DNA, este baja el índice mitótico de cultivos de leucocitos humanos e induce a una gran variedad de aberraciones cromosomales, incluyendo intervalos y rupturas de cromátida y cromosomas y cromosomas dicéntricos y anulares. Estos efectos aparecen sin ser al azar, el cromosoma No. 2 muestra una gran sensibilidad a ser roto.

d) Hormonas : Las hormonas, y en especial las sexuales, se emplean en el tratamiento paliativo de determinadas neoplasias, particularmente en aquellas originadas en los órganos sexuales. Algunas drogas antihormonales son: acetato de medroxiprogesterona, fosfestrol tetrasódico, Tamoxifen y como antiandrógeno se encuentra la flutamida.

e) **Isótopos Radioactivos y Metales Pesados** : El fósforo, yodo y oro radioactivos son efectivos contra determinadas formas de cáncer. Estos medicamentos destruyen el tumor mediante irradiación.

De los metales pesados el único con acción antineoplásica es el platino, en forma del compuesto cisplatino, que posee un mecanismo de acción semejante al de los agentes alquilantes.

f) **Metilhidrazinas** : Las metilhidrazinas, constituyen un grupo de fármacos antineoplásicos con un mecanismo de acción distinto a todas las demás, y de las mismas, se emplea la procarbazona.

g) **Enzimas : La Asparginasa** : La asparginasa es un enzima proteica y es el único caso de una enzima con acción antineoplásica.

F.2.- Combinación de Agentes :

La combinación de diversos medicamentos antineoplásicos normalmente aumenta la posibilidad de remisión. El tratamiento combinado a menudo incluye un corticoesteroide.

La combinación de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona con frecuencia da buenos resultados cuando se emplea en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas. Esta combinación se conoce comúnmente como tratamiento MOPP. Durante un tratamiento característico con MOPP, el paciente recibe los medicamentos diariamente durante 14 días. Esto puede repetirse 6 veces en un periodo de 6 meses.

Bridge y Melamed* reportaron un ligero incremento en la incidencia de aberraciones cromosomales en pacientes con cáncer, tratados con un solo agente quimioterápico y poco alta la incidencia en pacientes tratados con combinación de agentes quimioterápicos [varias combinaciones de 2 - 7 medicamentos, incluyendo actinomicin D, cloramfenicol, citoxan, vincristina, vinblastina, 5-fluorouracilo, metotrexato, melfalán, tio-tepa y busulfan], sin radioterapia. Sin embargo, se encontró un incremento notable en la incidencia de aberraciones cromosomales, estructural y numérica, en pacientes tratados con radioterapia y combinación de quimioterápicos.

En esta serie de pacientes aparece que la radiación jugó un rol importante en el origen de aberraciones cromosomales que hizo junto con la quimioterapia, el daño cromosomal más notable fue observado en un paciente que no había recibido ninguna quimioterapia, pero que había sido tratado con alto-voltaje de radiación (acelerador nuclear, 3650 rads, 6 MeV). Un solo agente quimioterápico induce daño citogenético en células humanas, por lo que no es sorprendente que el daño citogenético llegue a ser más marcado cuando se utiliza la combinación de agentes o cuando la radiación se suma a la combinación quimioterápica.

CAPITULO 3

**TRANSPORTACION DE LA
MATERIA PRIMA Y
PRODUCTO TERMINADO .
RECEPCION Y
ALMACENAMIENTO DE
LA MATERIA PRIMA Y
DEL PRODUCTO TERMINADO
TERMINADO .**

CAPITULO III

TRANSPORTACIÓN DE LA MATERIA PRIMA Y PRODUCTO TERMINADO, RECEPCION Y ALMACANAMIENTO DE LA MATERIA PRIMA Y DEL PRODUCTO TERMINADO.

A) TRANSPORTACION Y RECEPCION DE MATERIALES.

Para transportar este tipo de sustancias, deberá cuidarse que estén envasados correctamente de acuerdo a su estado físico, con sus características de peligrosidad y tomando en consideración la incompatibilidad con otros productos.

Los envases deberán cumplir con las dimensiones, formas y materiales de seguridad previstas en las Normas Técnicas Ecológicas correspondientes, para evitar que durante las operaciones de carga y descarga del transporte y almacenamiento no sufran ninguna pérdida o escape y eviten la exposición de los operarios al producto.

Cuando los materiales llegan a la planta deben ir a un área de recibo donde se efectuará la recepción de materiales, y se deberá verificar que lleguen en las condiciones de transportación ya mencionadas.

Las sustancias peligrosas o contaminantes⁴², deben ser manejadas, empaçadas, almacenadas y transportadas en conformidad con la legislación aplicable y requisitos apropiados, mediante procedimientos escritos con el propósito de reducir el riesgo por los efectos de sus características tóxicas, explosivas, inflamables, reactivas, corrosivas, radioactivas biológicas o de algún modo contaminantes.

042) Términos de Referencia para la Realización de Auditorías Externas, SEDESOL, Rev. 2, Nov. 1994.

Deberán existir registros⁴³ completos de todos los materiales recién llegados, así como realizarles las siguientes acciones:

- Identificarse y registrarse inmediatamente de forma clara, poniendo el nombre del producto, número de lote, código .
- Cada recipiente debe ser examinado para asegurar que esté debidamente sellado, que no este dañado y que no haya signos visibles de contaminación e impurezas.
- Cuando fueron recibidos e inspeccionados y por quien.
- Quien tomó las muestras.
- Puestos en cuarentena hasta ser aprobados para su entrega.
- Cuando fueron aprobados.

Se requiere tomar muestras de todos los componentes cuando son recibidos y puestos a prueba por el departamento de Control de Calidad para asegurar que llenen los requisitos estándar de la Compañía y que no estén contaminados. Todos los recipientes deben ser cuidadosamente sellados de nuevo una vez que las muestras han sido obtenidas. Después que un componente pasa la Inspección y las pruebas de Control de Calidad, puede ser aprobado y entregado para la fabricación del producto. Un componente rechazado debe ser identificado debidamente y guardado separadamente hasta que se elimine.

B) ALMACENAMIENTO E IDENTIFICACION

La manipulación de tales sustancias⁴³ se refiere a cualquiera de las actividades de manejo no incluidas directamente en los procesos de producción como recepción de entrada, materiales en proceso y producto terminado, entrega, uso y estibado.

043) "Inducción al Área de Aseguramiento de la Calidad." Curso impartido en Bristol-Myers Squibb México por Q. Claudia Hernández del Castillo en Mayo de 1993.

El método de manipulación y acondicionamiento incluye las consideraciones para estanterías como soportes, paletas, contenedores, transportadores, vehículos, etc. con el fin de prevenir daño por vibraciones, choque, corrosión, temperatura u otra condición que pueda ocurrir durante este período.

Las sustancias que requieran protecciones o instrucciones especiales de uso, deben ser identificadas, etiquetadas y contenidas bajo tales condiciones.

Todos los componentes tienen que ser almacenados en forma segura y ordenada, pues se evitan confusiones y errores, además de que deben ser resguardados de elementos exteriores tales como viento, lluvia e insectos, además de mantener los procedimientos de limpieza e higiene personal⁴³.

Los elementos y condiciones de manipulación, empaque, almacenamiento y transporte deben ser verificados periódicamente por medio de inspecciones, vigilancias, auditorías u otras formas de verificación.

Es de suma importancia que todos los **productos oncológicos**, en cualquiera de sus etapas, ya sea como materia prima, producto a granel o producto terminado, estén debidamente identificados con etiquetas que indiquen de que producto se trata, así como su **lote**, código y fase del procedimiento. Esto se mencionará con más detalle en el capítulo IV para las etapas de fabricación y acondicionamiento.

CAPITULO 4

FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS ONCOLOGICOS .

CAPITULO IV

FABRICACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS.

A) PRODUCCION:

A.1.- Instalaciones:

Las áreas en donde se van a manejar **productos antineoplásicos** se requiere que cumplan con ciertos controles de ingeniería⁴⁴ para poder controlar que el personal tenga el menor riesgo al exponerse al producto. Estos son: Usar un sistema cerrado de manipuleo, campana para escape de gases en la mesa de surtido, o ventilación local para gases, para controlar el polvo o vapores. En las áreas de producción se deberá contar con un sistema de producción positiva-negativa en cubículos y pasillos para evitar así el intercambio de partículas de un lugar a otro.

Se deben tener también controles en la práctica de trabajo, como lo son el reducir el exceso de manipuleo, mantener el recipiente cerrado cuando no se use y obviamente se deberá cumplir con el equipo de protección personal el cual será descrito detalladamente en el capítulo correspondiente.

044) Nguyen, T.V., Theiss J.C., Matney, T.S.; "Exposure of Pharmacy Personnel to Mutagenic Antineoplastic Drugs"; *Cancer Res.*, Nov. 1982; 42: 4792 - 4796.

A.2.- Proceso:

Cada paso del proceso de fabricación se deberá registrar cumpliendo cuidadosamente con los siguientes puntos:

- Fecha en la cual sus componentes fueron aprobados y entregados.
- Cuando fueron mezclados.
- La identificación de la maquina con que fueron mezclados.
- Cuando se tomaron las muestras.
- Quien hizo la prueba de calidad.

Cuando Control de Calidad ha aprobado el lote, este se entrega debidamente identificado con una etiqueta de Aprobado que además deberá tener el nombre del producto, lote, código y fecha de aprobación para que pueda ser acondicionado.

Deberá existir un libro-registro (bitácora) del equipo que se utiliza en la fabricación de los productos. Cada pieza del equipo tiene su propio número de identificación y su propio libro de registro. Las anotaciones en el libro de registro tienen que tener en cuenta:

- CUANDO fue usado el equipo,
- PARA que se usó,
- CUANDO se limpió,
- QUIEN lo limpió (y su firma).

También el número de identificación de la pieza del equipo debe aparecer en los registros del producto que esta siendo procesado. Las anotaciones en los registros deben ser hechas al mismo tiempo que se ejecuta el trabajo.

B) ACONDICIONAMIENTO:

B.1.- Instalaciones:

Se deberán instituir controles de ingeniería para prevenir exposiciones ocupacionales a las sustancias tóxicas⁴⁴, ya que no necesariamente se depende del manejo individual para minimizar o prevenir la exposición. Los controles de ingeniería utilizados en las áreas donde se trabaje directamente con el producto sería el de tener un equipo que trabaje con un sistema de campana de flujo laminar horizontal-vertical, y que el personal utilice una máscara cerrada. Este tipo de campana, protege la esterilidad del producto y al mismo tiempo se reduce el contacto del trabajador con estos productos. Otra opción sería un sistema de extracción efectivo en las áreas donde se tenga contacto directo con el producto para evitar que las partículas se queden en el medio.

B.2.- Proceso:

En la etapa del acondicionado de estos fármacos las operaciones de empaque y etiquetado⁴⁵ deben ser adecuadamente controladas pues se tiene que asegurar que este tipo de medicamentos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas y así prevenir mezclas o confusiones durante estas operaciones, al tener identificadas las medicinas con **lote** o números de control se tendrá una guía que será la clave para saber la historia del registro de la fabricación, empaque o acondicionado, almacenamiento y distribución del producto, por lo que otra norma a seguir es que el número de lote esté en la etiqueta (o grabado directamente en el recipiente), cajetilla individual, caja de empaque y cajón de envío.

045) CFR 21 parts 200 - 299; p.p. 111, 122, 123.

Además, las operaciones de empaque y etiquetado proveerán la prevención de alguna posible mezcla al almacenar, incluso, la facilidad de poder checar con cuidado e identificar de acuerdo a la etiqueta.

En el proceso de identificación y etiquetado se debe tener muy en cuenta que la fecha de caducidad es necesaria para evitar el uso de sustancias o elementos deteriorados, por lo que no se deberá aprobar un producto al que no se le ha establecido dicha fecha en la etiqueta y en la cajetilla individual.

El empaquetado⁴², incluye condiciones para limpieza y conservación como eliminación de humedad, amortiguamiento, bloqueo, embalaje y cerrado. Las sustancias que requieran protecciones o instrucciones especiales de uso, deben ser identificadas, etiquetadas y contenidas bajo tales condiciones. Las herramientas, equipos y recursos utilizados en estas actividades deberán ser apropiados y verificados conforme a los lineamientos establecidos.

C) LIMPIEZA DE ÁREAS Y EQUIPO DE TRABAJO E INACTIVACIÓN DE LOS PRODUCTOS ANTINEOPLÁSTICOS.

Otro aspecto importante que no se debe descuidar es el de la limpieza, tanto de las áreas como del material utilizado en el muestreo y análisis, surtido y en la maquinaria y equipo utilizado durante la producción y acondicionamiento. Deben considerarse también situaciones que se pudieran presentar, como el derrame de algún producto y como se deberá actuar en estos casos, por lo que dentro de las instalaciones en las que se van a manejar **productos antineoplásticos**, ya sea como

042) Términos de Referencia para la Realización de Auditorías Externas; SEDESOL, Rev. 2, Nov. 1994.

Materia Prima, Granel o Producto Terminado, es necesario que se cuente con un Gabinete de Seguridad⁴⁶, que contenga los materiales indispensables para poder actuar en el caso de que exista derrame de algún producto; una lista del equipo mínimo que se sugiere es la siguiente:

- Guantes de cirujano (de látex)*
- Lentes de Seguridad o Goggles*
- Delantales de plástico desechables*
- Cubrebocas*
- Franelas de 40 x 40 cm aprox. (6 pzas.).
- Bolsas de plástico de 40 x 70 cm aprox. (4 pzas.).
- 2 Frascos de aprox. 1 lt con cada uno de los reactivos inactivadores**
- Cinta adhesiva o masking-tape.
- Un marcador de tinta permanente.

* Cantidad mínima para dos personas.

** Estos dependerán de los que cada empresa utilice para cada tipo de principio activo.

C.1.- Limpieza del Material Utilizado en Surtido, Muestro y Análisis⁴⁶:

Una vez que se haya concluido cualquiera de estas operaciones, todo el material utilizado deberá ser depositado en una charola de plástico destinada para la inactivación del material utilizado. El material empleado deberá ser enjuagado con el reactivo inactivador correspondiente, según el producto que se haya utilizado.

El material de vidrio y/o de plástico que se requiera lavar deberá permanecer en la solución inactivadora por 24 hrs, transcurrido este tiempo, se deberá desechar la solución junto con el resto del producto en recipientes para desechos antineoplásicos y lavar el material con agua caliente (hirviendo).

046) Técnicas y Procedimientos Estándar de Operación, proporcionadas por Cyanamid México.

La mesa de trabajo igualmente, deberá ser enjuagada con el reactivo inactivador y después tendrá que ser lavada con agua y jabón.

C.2.- Limpieza del Equipo Utilizado y de Cubículos de Trabajo⁴⁶:

Para poder realizar la limpieza del equipo utilizado y del cubículo o área ocupada en la fabricación o acondicionamiento de estos productos se deberá contar con los siguientes utensilios :

- Tela de panal de abeja.
- Tela sintética que no suelte partículas.
- Fibra.
- Jalador de hule.
- Aspiradora.
- Cepillo de cerdas de plástico.
- Guantes de cirujano.
- Mascarilla (para productos orgánicos).
- Delantal de plástico.

Además de contar con los siguientes agentes limpiadores:

- Detergente.
- Agente inactivador.
- Alcohol al 70 %
- Agua potable.
- Agua destilada.

La limpieza de las áreas donde se ha trabajado con algún **producto antineoplásico** se deberá efectuar cada vez que haya un cambio de lote o de producto y se hará conforme a los términos establecidos por la empresa para cada tipo de activo. Antes de iniciar la operación de limpieza , el operador deberá usar el equipo de seguridad personal (guantes de cirujano, delantal de plástico y mascarilla), así como tendrá que asegurarse de que el equipo de limpieza esté completo.

A continuación se sugiere un procedimiento de limpieza⁴⁶:

- Cuando se ha trabajado con polvo, la limpieza se efectuará con ayuda de la aspiradora para el polvo adherido al equipo.
- Desarmar la máquina (de acuerdo a su procedimiento) e inactivar los residuos que queden en el equipo con el reactivo inactivador correspondiente y lavar el sistema de alimentación (surtidores, resortes, alimentador) con agua, detergente y fibra; posteriormente enjuagar con abundante agua.
- Secar el sistema de alimentación con una tela sintética limpia y seca; hacer una limpieza final con una tela sintética humectada con alcohol etílico al 70 %.
- Lavar la parte externa de la máquina utilizando una fibra, agua y detergente; enjuagar con agua destilada y secar con una tela sintética.
- Lavar las paredes, techo, ventanas, puertas de arriba hacia abajo con agua, detergente y fibra. Posteriormente enjuagar con agua destilada y secar con una tela sintética.
- Lavar el piso con agua y detergente, empleando un cepillo de cerdas de plástico, recoger el agua y espuma con un jalador de hule y finalmente, pasar una tela de panal de abeja limpia.

Nota:

Cuando el producto que se haya trabajado sea de un grado mayor de citotoxicidad:

- a) Las aguas que se colecten con telas de panal de abeja y sintéticas se tratarán con el reactivo inactivador apropiado.

- b) El cubículo en general y la máquina deben tratarse con tela sintética humectada con solución inactivadora.
- c) Las telas y líquidos del lavado serán tratados como se indicará cuando se hable de derrames en las áreas de trabajo.

- Después de realizar estas actividades, el operador, deberá llenar la Bitácora de Limpieza y Sanitización correspondiente al equipo utilizado, siguiendo las instrucciones de llenado especificadas en la misma.

Responsabilidades:

Es responsabilidad del Supervisor y Jefe del Área conocer y dar a conocer este procedimiento a todo el personal involucrado en él, así como verificar que lo entienda y practique correctamente.

Es responsabilidad de los Químicos encargados de Materia Prima como de Producto en Proceso, verificar que este procedimiento se lleve a cabo.

Es responsabilidad de los operadores de limpieza seguir correctamente todos los pasos mencionados en este procedimiento para el lavado del material conteniendo **productos antineoplásicos**.

Es responsabilidad de todas las personas involucradas en este procedimiento comunicar algún cambio o desviación.

Es necesario establecer algunos pasos a seguir⁴⁶ para el manejo, inactivación y limpieza de productos antineoplásicos, durante cualquier etapa de su manipulación, en el caso de que ocurra algún derrame, por lo que cada Laboratorio Farmacéutico que fabrique medicamentos oncológicos⁴⁷, deberá tener guías-

procedimientos para estos casos, así como para la **disposición final** de los desperdicios; es conveniente también que se cuente con un gabinete de seguridad y personal capacitado para actuar en estos casos.

Un método rápido y eficiente para limpiar un derrame sería limpiar sin considerar la inactivación: lavar⁴ con gran cantidad de agua, y las áreas de la piel expuestas, deberán ser lavadas con jabón y agua. Solo un **derrame mayor^{4, 48}**, es considerado como un riesgo para la salud. Estas recomendaciones, se sugiere solo aplicarlas en el caso de limpieza general de las áreas, pues un derrame por pequeño que sea, según se ha visto en la bibliografía consultada puede ser de cuidado, por ser estas **sustancias citotóxicas**, por lo que una medida segura, sería inactivar antes de la limpieza.

Los agentes neutralizantes o reactivos inactivadores recomendados⁴⁷, más comunes, fueron Hipoclorito de Sodio al 5% (blanqueador casero), Permanganato de Potasio al 1% (que fue considerado como alternativa para 3 agentes antineoplásicos), cuando sea posible, es recomendable usar Hipoclorito de Sodio 5%, seguido de Permanganato de Potasio 1%, porque los objetos tienden a mancharse de purpura-café después.

004) Martindale. The Extra Pharmacopocia. 28th Edition, p.p. 171 - 175

046) Técnicas y Procedimientos Estándar de Operación, proporcionados por Cyanamid México.

047) Johnson, E. G. and J.E. Janosik, "Manufacturers' Recommendations for Handling Spilled Antineoplastic Agents"; Am. J. Hosp. Pharm., Feb. 1989; 46: 318 - 319.

048) R. S. Knowles & J.E. Virden, Br Med. J.; 1980, 281, 589.; Pharm. J.; 1977, 2: 335.

Agentes Recomendados para la Inactivación y Manejo de Agentes Antineoplásicos Derramados⁴⁷.

| Agente Antineoplásico | Fabricante | Agente Recomendado |
|-----------------------|----------------------|---|
| Asparaginase | Merck Sharp & Dohme | Ninguno |
| Azathioprine | Burroughs Wellcome | 5% Hipoclorito de sodio e Hidróxido de sodio |
| Bleomycin | Bristol-Myers | 5% Hipoclorito de sodio o 1% Permanganato de potasio. |
| Carmustine | Bristol-Myers | Ninguno |
| Cisplatin | Bristol-Myers | Ninguno |
| Cyclophosphamide | Bristol-Myers | Ninguno |
| Cytarabine | Upjohn | Ninguno |
| Dacarbazine | Miles Inc. | Ácido Sulfúrico |
| Dactinomycin | Merck Sharp & Dohme | 5% Fosfato trisódico |
| Daunorubicin | Laboratorios Wyeth | 5% Hipoclorito de Sodio |
| Doxorubicin | Laboratorios Adria | 5% Hipoclorito de Sodio |
| Etoposide | Bristol-Myers | 5% Hipoclorito de Sodio o 1% Permanganato de Potasio |
| Floxuridine | Hoffmann-La Roche | Ninguno |
| Fluorouracil | Laboratorios Adria | 5% Hipoclorito de sodio |
| Mechlorethamine | Merck Sharp & Dohme | 5% Tiosulfato de sodio y Bicarbonato de sodio |
| Methotrexate | Laboratorios Lederle | Kitty litter |
| Mitomycin | Bristol-Myers | 5% Hipoclorito de Sodio o 1% Permanganato de Potasio |
| Plicamycin | Miles Inc. | 10% Fosfato trisódico |
| Streptozocin | Upjohn | Ninguno |
| Thiotepa | Laboratorios Lederle | Kitty litter |
| Vinblastine | Eli Lilly y Compañía | 5% Hipoclorito de sodio |
| Vincristine | Eli Lilly y Compañía | 5% Hipoclorito de sodio |

047) Johnson, E. G. and J.E. Janosik, "Manufacturers' Recommendations for Handling Spilled Antineoplastic Agents"; Am. J. Hosp. Pharm.;Feb. 1989; 46: 318 - 319.

**Procedimientos Recomendados para la Degradación e Inactivación de
Medicamentos Antitumorales⁴⁹**

| Medicamento | Procedimiento |
|-------------------|---|
| Etoposide | Hipoclorito de Sodio [Permanganato de Potasio] |
| Teniposide | Hipoclorito de Sodio [Permanganato de Potasio] |
| Bleomycin Sulfate | Hipoclorito de Sodio [Permanganato de Potasio] |
| Mitomycin C | Hipoclorito de Sodio [Permanganato de Potasio] |
| Methotresate | Hipoclorito de Sodio [Permanganato de Potasio] |
| Cyclophosphamide | Permanganato de Potasio alcalino, seguido de Tiosulfato de Sodio |
| Ifosfamide | Permanganato de Potasio alcalino, seguido de Tiosulfato de Sodio |
| Cisplatin | Dietilditiocarbamato de Sodio (DDTC) |
| CHIP | Dietilditiocarbamato de Sodio (DDTC) |
| Carmustine | Ninguno |
| Lomustine | Ninguno |
| Nitrosoureas | Hydrogen Bromide en Ácido Acético Glacial |

Otros agentes mencionados fueron el Ácido Sulfúrico al 10% y Fosfato Trisódico.

049) Benvenuto, et al, "Degradation and Inactivation of Antitumor Drugs"; J. Pharm. Sci.; Oct. 1993; 82 (10) : 988 - 991.

El volumen de neutralizante, dependerá de la concentración y volumen del agente quimioterápico derramado. El costo de los agentes recomendados no deberá ser un factor limitante para realizar una inactivación completa. Sería recomendable que los Laboratorios Farmacéuticos tuvieran disponibles todos los agentes recomendados.

En caso de derrame, se recomienda seguir los siguientes pasos :

- Desalojar el área.
- Avisar al Jefe inmediato.
- Utilizar el equipo y las soluciones de seguridad y proceder a limpiar.
- Inactivar el producto antineoplásico con la solución según sea el caso.
- Todo el material utilizado en los derrames será tratado como desperdicio sólido.
- Recogerlo con papel toalla absorbente y ya inactivado colocarlo en bolsas de plástico dobles, identificadas como desechos antineoplásicos con el nombre del producto y fecha.
- Los desechos se deben entregar al Departamento de Seguridad.

Los materiales de desecho tienen que ser sacados del edificio y descartados en forma segura e higiénica. Estos se deberán eliminar de acuerdo a todas las regulaciones federales, estatales y locales.

Los procedimientos de limpieza, aplican en todas las áreas de operación de la planta en las cuales se manejan estos productos :

- Almacenes de Materia Prima y Producto Terminado.
- Producción y Acondicionamiento.
- Laboratorio de Control de Calidad.
- Muestreo y Área de Retención.

D) DESTRUCCIÓN Y DISPOSICIÓN DE LOS DESECHOS DE PRODUCTOS ANTINEOPLÁSTICOS.

El 25 de Nov. de 1988, se publica en el Diario Oficial el reglamento en materia de residuos peligrosos⁶⁰, en donde se establece que los generadores de residuos peligrosos deberán registrarse ante las autoridades y presentar una bitácora de la generación de residuos peligrosos.

D.1.- Requerimientos del Área para el Almacenamiento de Desechos de Residuos Peligroso⁶⁶.

- 1.- Dichas áreas deberán encontrarse separadas de las áreas de producción, producción, oficinas, Imacenamiento de Materia Prima o Producto Terminado.
- 2.- Deberán estar ubicadas en zonas donde se reduzcan los riesgos por posibles emisiones, fugas, incendios, explosiones e inundaciones.
- 3.- Contar con muros de contención y fosas de retención, para la captación de los residuos o de los lixiviados.
- 4.- Los pisos deberán contar con rincheras o canaletas que conduzcan los derrames a fosas de retención, con capacidad para contener una quinta parte de lo almacenado.
- 5.- Contar con sistemas de extinción contra incendios.
- 6.- Contar con señalamientos y letreros alusivos a la peligrosidad de los mismos, en lugares y formas visibles.

- 7.- No deben existir conexiones con drenajes en el piso, válvulas de drenaje, juntas de expansión, albañales o cualquier otro tipo de apertura que pudieran permitir que los líquidos fluyan fuera del área protegida.
- 8.- Las paredes deben estar construidas con materiales no inflamables.
- 9.- Contar con ventilación natural o forzada.
- 10.- Estar cubiertas y protegidas de la intemperie, y en su caso, contar con ventilación suficiente para evitar acumulación de vapores peligrosos y con iluminación a prueba de explosión.
- 11.- Los pisos deben ser lisos y de material impermeable en la zona donde se guarden los residuos y de material antiderrapante en los pasillos, estos deberán ser resistentes a los residuos peligrosos almacenados.
- 12.- Contar con sistemas de disipación de energía estática.
- 13.- Quedando prohibido almacenar residuos peligrosos :
 - a) Incompatibles en los términos de la Norma Técnica Ecológica correspondiente.
 - b) En cantidades que rebasen la capacidad instalada de almacenamiento.
 - c) En áreas que no reúnan las condiciones previstas en el Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos.

Es importante saber que lo establecido en el Artículo 41 del Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos, dice que: *"Cuando los productos de origen industrial o de uso farmacéutico en cuyos envases se precise fecha de caducidad, no sean sometidos a procesos de rehabilitación o generación, una vez que hubieren caducado, serán considerados residuos peligrosos, en cuyo caso los fabricantes y distribuidores de dichas productos, serán responsables de que su manejo se efectúe de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento y en las Normas Técnicas Ecológicas correspondientes"*.

Estos procedimientos⁴² corresponden a las actividades asociadas con el manejo o contención de sustancias peligrosas, incluyendo materiales y residuos con propiedades corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables, biológicas infecciosas o de algún modo contaminante y los procesos o instalaciones que generan otra forma de contaminación. Para la clasificación de tales actividades se partirá de la identificación, cuantificación y caracterización de las sustancias peligrosas o emisiones de algún modo contaminantes. La identificación incluye su ubicación o localización y la caracterización, los efectos sobre el ambiente, la población y sus bienes.

Las acciones de destrucción⁴⁶ deben cubrir lo establecido en el Manual de Políticas y Procedimientos de la Dirección Financiera, Reglamento del Impuesto sobre la Renta, Ley General de Equilibrio Ecológico, Ley General sobre Salud, Instructivos del Reglamento General de Seguridad e Higiene, así como los Procedimientos que cada Compañía tenga para sus productos.

042) Términos de Referencia para la Realización de Auditorías Externas, SEDESOL, Rev. 2, Nov. 1994.

La destrucción de los compuestos mutagénicos⁴⁹ debe consistir en la inactivación de estos completamente, tanto química como biológicamente, esto contribuirá a la mayor protección de las personas encargadas de la **disposición final** de estos agentes citotóxicos.

El personal de seguridad anotará en bitácora los movimientos de entrada y salida de residuos del área de almacenamiento, en la bitácora se debe indicar fecha del movimiento, origen y destino del residuo peligroso.

D.2.- Transportación de Residuos Peligrosos⁴⁶.

1.- Para el almacenamiento y transportación de residuos peligrosos, el generador, deberá envasarlos de acuerdo con su estado físico, con sus características de peligrosidad, y tomando en consideración su incompatibilidad con otros residuos en su caso, en envases:

a) Cuyas dimensiones, formas y materiales, reúnan las condiciones de seguridad previstas en las Normas Técnicas Ecológicas correspondientes necesarias para evitar, que durante su almacenamiento, operaciones de carga y descarga y transporte, no sufran ninguna pérdida o escape y eviten la exposición de los operarios al residuo.

b) Identificados en los términos de las Normas Técnicas Ecológicas correspondientes, con el nombre y características del residuo peligroso.

2.- El envío se realizará en forma programada, para cubrir el Artículo 61 del Reglamento del Impuesto Sobre la Renta, emitido por la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.

3.- Para transportar Residuos Peligrosos a cualquiera de las instalaciones de tratamiento o de disposición final, el Generador deberá entregar al transportista un manifiesto en original, debidamente firmado y dos copias del mismo.

El transportista conservará una de las copias que le entregue el Generador, para su archivo, y firmará el original del manifiesto, el cual entregará al destinatario, junto con una copia de este, en el momento en que le entregue los residuos peligrosos para su tratamiento o disposición final.

El destinatario de los residuos peligrosos, conservará la copia del manifiesto que le entregue el transportista, para su archivo, y firmará el original, el cual deberá remitir de inmediato al Generador.

El original del manifiesto, deberá ser conservado por el Generador durante diez años contados a partir del momento en el que el destinatario entregue al primero el original del manifiesto.

El Generador debe conservar los registros de los resultados de cualquier prueba, análisis u otras determinaciones de residuos peligrosos durante diez años, contados a partir de la fecha en que hubiere enviado los residuos al sitio de tratamiento o de disposición final.

4.- Cuando para el transporte de residuos peligrosos, el Generador contrate a una empresa de servicios de manejo, el transportista estará obligado a:

a) Contar con autorización de la Secretaría de Comunicaciones y Transportes, y reunir los requisitos que para este tipo de vehículos determine dicha dependencia.

- b) Solicitar al Generador el original y dos copias del mismo manifiesto correspondiente al volumen de residuos peligrosos que vayan a transportarse.
- c) Verificar que los residuos peligrosos que le entregue el Generador se encuentren correctamente envasados e identificados en los términos de las Normas Técnicas Ecológicas correspondientes.
- d) Sujetarse a las disposiciones sobre Seguridad e Higiene en el trabajo que correspondan, así como a las que resulten aplicables en materia de Transito y de Comunicaciones y Transportes.

5.- Si transcurrido un plazo de 30 días naturales, contados a partir de la fecha en que la empresa de servicios de manejo correspondiente, reciba los residuos peligrosos, para su transporte, el Generador no recibe el original del manifiesto debidamente firmado por el destinatario de los mismos, el Generador deberá informar a la Secretaría de Desarrollo Social de este hecho, para que dicha dependencia determine las medidas que procedan.

046) Técnicas y Procedimientos Estándar de Operación, proporcionados por Cyanamid México .

049) Benvenuto, et al, "Degradation and Inactivation of Antitumor Drugs"; J. Pharm. Sci.; Oct. 1993; 82 (10) : 988 - 991 .

CAPITULO 5

PROTECCION DEL PERSONAL .

CAPITULO V

PROTECCIÓN DEL PERSONAL

A) RESPONSABILIDAD EMPRESA / EMPLEADO. (Marco Legal).

En este capítulo, se tratará de especificar el porqué la empresa debe de cuidar que se cumplan las medidas de seguridad en las áreas de trabajo y la protección del personal. El porqué el personal debe cumplir también con su parte al vestir el uniforme de trabajo apropiado, el de cumplir con trabajar con los cuidados necesarios para su propio bien, el de sus compañeros y el de la empresa.

Es responsabilidad de la empresa, asegurarse que su personal conozca todos los cuidados y precauciones para evitar que corran algún riesgo al trabajar con los **productos antineoplásicos** en cualquiera de los pasos en que se requiere la manipulación de estos, como al muestrear, surtir, así como en cualquiera de los pasos de la producción y acondicionamiento.

En el título séptimo de la Ley General de Salud "Promoción de la Salud", en el Artículo 110 se dice que: *" La promoción de la salud tiene por objeto crear, conservar y mejorar las condiciones deseables de salud para toda la población y propiciar en el individuo las actitudes, valores y conductas adecuadas para motivar su participación en beneficio de la salud individual y colectiva".*

Y en el Artículo 112 se menciona que: "*La educación para la salud tiene por objeto:*

I Fomentar en la población el desarrollo de actitudes y conductas que le permitan participar en la prevención de enfermedades individuales, colectivas y accidentales y protegerse de los riesgos que pongan en peligro su salud".

Entonces, las 2 partes, tanto empresa como trabajador deben cumplir con su parte, ya que es responsabilidad de cada uno como actuar en lo que corresponde a su trabajo e interés.

El hablar de que el personal debe de protegerse, es porque muchos de los **productos antineoplásicos**, como se mencionó anteriormente, pueden causar toxicidad local o reacciones alérgicas (ver capítulo de Carcinogenesis) si no se manejan con el cuidado debido, así que el riesgo potencial de **carcinogénesis** y **mutagénesis** debiera tomarse en cuenta como advertencia para que se tomen las precauciones necesarias cuando estos fármacos son manejados.

Es importante mencionar también que en el Artículo 129 de la Ley General de Salud, en el punto II nos dice que se debe: "*Determinar los límites máximos permisibles de exposición de un trabajador a contaminantes y coordinar y realizar estudios de toxicología al respecto*". Por lo que se deberá tomar también en cuenta una posible Rotación del Personal .

La ASHP debería esforzarse para establecer guías para la protección de los farmacéuticos y otras personas que trabajan con estas sustancias⁵¹ .

051) Delaney, R.A. "Guidelines Needed for Handling of Carcinogenic Antineoplastics"; Am. J. Hosp. Pharm. (letter), Feb. 1981; 38: 166.

B) PROTECCIÓN FÍSICA Y ROTACIÓN DEL PERSONAL

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud ha identificado algunos agentes quimioterapéuticos para el cáncer^{52, 53} con evidencia suficiente de ser carcinogénicos en animales y otros en el ser humano. Varias guías han propuesto minimizar el contacto directo con estos agentes y equiparse adecuadamente durante la preparación de los medicamentos, así como de la quimioterapia, administración y disposición^{49, 52, 54}.

El potencial de mutagenicidad y carcinogénesis de los medicamentos antineoplásicos⁷ se basa principalmente en la exposición crónica o masiva a los fármacos. Cantidades significativas de agentes mutagénicos antitumorales se han encontrado en materiales y/o equipo de trabajo⁴⁹, esto producido por la manufactura, investigación, terapia y excreción de pacientes, por esto, es necesario reducir o eliminar la exposición a estos agentes mutágenos, para disminuir el riesgo de toxicidad, aunque esto, no es siempre factible.

Debido a esto, en la Industria⁵⁵, los trabajadores han utilizado ropa protectora en las áreas en que estos se exponen de una forma potencial a estos agentes peligrosos.

-
- 007) Harrison B.R. "Developing Guidelines for Working with Antineoplastic Drugs", *Am. J. Hosp. Pharm.*; Nov 1981; 38 : 1686 - 1693 .
- 049) Benvenuto, et al, "Degradation and Inactivation of Antitumor Drugs"; *J. Pharm. Sci.*; Oct. 1993; 82 (10) : 988 - 991 .
- 052) Anderson, R.W., et al "Risk of Handling Injectable Antineoplastic Agents", *Am. J. Pharm.*, Nov 1982; 39 : 1881 - 1887.
- 053) Eriksen, I.L. "Handling of Cytotoxic Drugs: Governmental Regulations and Practical Solutions", *Pharm. Int.* Aug 1982; 3 : 264 - 267.
- 054) Lunn, G. et al, "Degradation and Disposal of Some Antineoplastic Drugs", *J. Pharm. Sci.*; Aug 1989, 78 (8) : 652 - 659.
- 055) Laidlaw, J.L. "Permeability of four Disposable Protective-Clothing Materials to Seven Antineoplastic Drugs", *Am. J. Hosp. Pharm.*, Nov 1985; 42 : 2449 - 2452.

Una de las prendas que más se han tomado en cuenta en estudios, son el tipo de guantes, pues son los que tienen más contacto directo con los agentes citotóxicos. Se ha observado que todos los fármacos⁵⁶ penetran los guantes delgados de PVC. Los guantes de Latex de Cirujano, fueron definitivamente permeables a 2 agentes (Carmustina y Tiotepa) y exhibieron permeabilidad al límite de *Mechlorethamine Hydrochloride*. Los guantes gruesos de PVC fueron permeables a 4 agentes (Carmustina, Tiotepa, *Mechlorethamine Hydrochloride* y *Daunorubicin Hydrochloride*) y mostraron permeabilidad al límite de 2 agentes (*Doxorubicin* y *Mercaptopurine*).

Deben establecerse Límites Permisibles de Exposición para cada uno de los productos antineoplásicos; si este se excede⁴⁶, se deberá usar un respirador aprobado, con purificador de aire, que cubra toda la cara y con cartuchos filtrantes de alto rendimiento para control de exposición, o bien un respirador con suministro de aire, que cubra completamente la cara.

Deberán usarse dos pares de guantes de latex para evitar el contacto con la piel. También gafas protectoras para los ojos. Además se deberá usar una bata cerrada por el frente^{52, 57} (estilo de cirujano), de manga larga y con los puños cerrados (de preferencia con un elástico) y una cofia .

Nota: El usar doble guante, reduce, pero no elimina la permeabilidad⁵⁶ .

005) Zimmerman P.F., Larsen R.K., Barkley E.W. and Gallelli J.F. "Recommendation for the Safe Handling of Injectable Antineoplastic Drug Products"; *Am. J. Hosp. Pharm.*; 1981, 38: 1693 - 1695 .

046) Técnicas y Procedimientos Estandar de Operación proporcionados por Cyanamid México .

056) Laidlaw, J.L. "Permeability of Latex and Polyvinyl Chloride Gloves to 20 Antineoplastic Drugs", *Am. J. Hosp. Pharm.*, Dec 1984; 41 : 2618 - 2623.

057) Ladik, C.F., Stoehr, G.P., Maurer, M.A. "Precautionary Measures in the Preparation of Antineoplastics", *Am. J. Hosp. Pharm.* (letter), Sep 1980; 37 : 1184 - 1186.

Las prendas exteriores que se encuentren contaminadas⁴, deberán ser removidas y reemplazadas. Estas prendas no deberán usarse fuera de las áreas⁵². En caso de contacto con la piel del producto, el área afectada deberá ser bien lavada con agua y jabón; los ojos deberán ser lavados con gran cantidad de agua.

Como medida de Seguridad, los productos antineoplásicos no deben ser manejados ni analizados por mujeres que estén embarazadas o en posible embarazo.

B.1.- Protección al Muestrear :

Bien, las cGMP's o Buenas Prácticas de Manufactura, indican que los recipientes de materia prima deberán estar bien identificados, con todos los datos necesarios (nombre del producto, lote, código, etc.), una vez verificados los datos, el personal correspondiente podrá tomar la muestra para ser analizada y aprobada:

El muestreo deberá ser en un cuarto destinado para esta operación y la persona que lo realice deberá contar con el siguiente equipo de protección, si es líquido: Guantes de cirujano de latex y protección para los ojos (goggles). Si se tratara de algún polvo, además deberá usarse una mascarilla para prevenir la inhalación de estos.

B.2.- Protección al hacer el Análisis Químico y al Surtir⁴⁶ :

El Técnico o Químico del Laboratorio de Control de Calidad deberá conocer el tipo de almacenamiento, distribución, manejo e inactivación de los **productos antineoplásicos** siguiendo los pasos necesarios para evitar cualquier accidente, considerando que estos productos son citotóxicos.

Antes de iniciar el análisis, el personal que vaya a analizar el producto antineoplásico deberá contar con el siguiente equipo de protección personal :

- Delantal de plástico.
- Lentes de Seguridad.
- Cofia desechable.
- Guantes de Cirujano de latex.
- Cubreboca desechable.

Además, la mesa de trabajo (se recomienda, de ser posible, que sea en una cabina o campana de flujo laminar horizontal-vertical^{5, 7, 8, 52, 57, 58}) se deberá cubrir con papel toalla (absorbente), pues esto reducirá el potencial de dispersión de gotas y derrames, además de facilitar la limpieza. Se tendrá que contar también, con el siguiente material y reactivos :

- Charola de plástico.
- Pinzas desengargoladoras para los
inyectables con casquillo de seguridad.
- Bolsas de plástico.
- Reactivo inactivador del principio
activo.
- Frascos y porrones para desechos.
- Jeringas desechables

Los productos oncológicos líquidos deberán manipularse con perillas y no pipetarse directamente con la boca.

La persona encargada del análisis de la materia prima, registrará el producto recibido en la bitácora correspondiente. Cada envase y empaque del producto debe llevar una etiqueta o impresión permanente, visible e indeleble que lo identifique como **producto antineoplásico**. Dichos productos, deberán colocarse en el área de materia prima en un lugar perfectamente identificado para estos productos y visibles para todo el personal.

008) Donner A.L. "Possible Risk of Working with Antineoplastic Drugs in Horizontal Laminar Flow Hoods" (letter); *Am. J. Hosp. Pharm.*; Aug 1978; 35 : 900 .

058) Wilson, J.P., Solimundo Jr. "Antineoplastics: A Safety Hazard?", *Am. J. Hosp. Pharm.* (letter), May 1981; 38 : 624.

En caso de existir algún derrame en la mesa de trabajo, el papel deberá ser cambiado o después de cada trabajo. Una vez que se haya concluido el análisis, todo el material utilizado deberá ser depositado en la charola de plástico destinada para la inactivación de estos desechos.

La campana se sugiere que sea de flujo laminar horizontal-vertical de preferencia (considerada de Seguridad Biológica, clase B, tipo A⁷), recomendada por el Comité de Seguridad del Centro del Cancer Memorial Sloan-Kettering⁸.

B.3.- Protección en Producción :

El Límite Permisible de Exposición no se deberá exceder, por lo que se deberá usar un respirador aprobado, con purificador de aire, que cubra toda la cara, y con cartuchos filtrantes de alto rendimiento para control de exposición, o bien un respirador con suministro de aire, que cubra completamente la cara ⁴⁶ (en el caso de trabajar con polvos).

En la práctica de trabajo, también se deben tener ciertos controles, como reducir al mínimo el exceso de manipuleo, mantener el recipiente cerrado cuando no se use, lavarse las manos, la cara y las partes del cuerpo expuestas, a la hora del almuerzo, en los periodos de descanso y al final de la jornada de trabajo.

B.4.- Protección al Acondicionar :

El personal de acondicionamiento, deberá estar informado de la importancia que tiene el trabajar con precaución estos productos y deberá si tiene contacto directo con el producto a granel en forma de sólidos (tableta, gragea, cápsula o ungüento) usar 2 pares de guantes, mascarilla, lentes de seguridad, cofia y bata cerrada por el frente. Las personas que no tienen contacto con este es recomendable que utilicen guantes y el uniforme acostumbrado.

C) REACCIONES ALÉRGICAS Y MEDIDAS DE SEGURIDAD.

Las vías de exposición, son principalmente a través de la inhalación de los productos, o por contacto directo con la piel. El riesgo potencial de contactos repetidos con **productos antineoplásicos**, puede ser controlado con el uso del equipo específico y ciertas técnicas de trabajo⁵.

Las reacciones alérgicas, incluyen erupciones en la piel, prurito y eritemas, con frecuencia en áreas previamente irritadas. Otros síntomas que también han sido reportados son fiebres, dolores de cabeza, hipotensión, malasia, debilidad y anafilaxis. Algunos agentes antineoplásicos, tienen efectos irritantes en la piel y membranas mucosas y pueden causar trombolbitia, cuando se inyectan intravenosamente⁴.

Los efectos directos de irritación son en la piel, ojos, membranas mucosas y otros tejidos. Un clásico irritante de este grupo es la Mecloretamina (que es una mostaza nitrogenada). El peligro en el manejo de estos medicamentos debe mencionarse en una literatura en el empaque de estos fármacos⁷.

En caso de Contaminación por productos antineoplásicos en una persona, se deberá notificar al servicio médico de inmediato y seguir las siguientes indicaciones según sea el área afectada :

Contacto con los ojos : Lavar con abundante agua durante 15 minutos.

Inhalación : Sacar a la persona a un espacio abierto y ventilado.

Contacto oral : Inducir al vómito.

Contacto en piel : Lavar con abundante agua y jabón.

004) Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 28th Edition, p.p. 171 - 175.

D) RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL PERSONAL^{5, 8, 42, 53, 57}

Es un factor muy importante en la seguridad personal el estricto apego a trabajar con técnicas asépticas^{7, 43, 58}, ya que estos procedimientos tradicionales no solo protegen al producto de contaminación, sino que reduce también el riesgo de que el personal se contamine por exposición al producto.

Todo el personal debe recibir un entrenamiento especial en el trabajo con agentes antineoplásicos.

El número de personas que trabaje con estos agentes deberá ser mínimo.

El acceso a las áreas debe ser limitado solo al personal autorizado.

El manejo de los productos antineoplásicos deberá ser en un lugar separado, con una cabina de seguridad.

El personal que trabaja con estos agentes deberá ser observado regularmente por el personal de supervisión, para asegurarse de que se encuentre en buen estado.

Se le realizarán 2 exámenes completos de sangre al año

Deberá llevarse un registro de los empleados que trabajan con estos agentes para estudios futuros de epidemiología.

El personal deberá tener instrucciones de reportar cualquier indicio de inflamación nasal, comezón en la piel, pérdida de cabello.

Las mujeres embarazadas y empleados con certificado médico que diga que no puede manejar temporal o permanentemente estos medicamentos, deberán ser transferidos a áreas donde no se expongan a estos tipos de agentes.

- 043) "Inducción al Área de Aseguramiento de la Calidad." Curso impartido en Bristol-Myers Squibb México por Q. Claudia Hernández del Castillo en Mayo de 1993.
- 005) Zimmerman P.F., Larsen R.K., Barkley E.W. and Gallelli J.F. "Recommendation for the Safe Handling of Injectable Antineoplastic Drug Products"; Am. J. Hosp. Pharm.; 1981, 38: 1693 - 1695.
- 007) Harrison B.R. "Developing Guidelines for Working with Antineoplastic Drugs", Am. J. Hosp. Pharm.; Nov 1981; 38 : 1686 - 1693.
- 008) Donner A.L. "Possible Risk of Working with Antineoplastic Drugs in Horizontal Laminar Flow Hoods" (letter), Am. J. Hosp. Pharm.; Aug 1978; 35 : 900.
- 052) Anderson, R.W., et al "Risk of Handling Injectable Antineoplastic Agents", Am. J. Pharm., Nov 1982; 39 : 1881 - 1887.
- 053) Eriksen, I.L. "Handling of Cytotoxic Drugs: Governmental Regulations and Practical Solutions", Pharm. Int. Aug 1982; 3 : 264 - 267.
- 057) Ladik, C.F., Stoehr, G.P., Maturer, M.A. "Precautionary Measures in the Preparation of Antineoplastics", Am. J. Hosp. Pharm. (letter), Sep 1980; 37 : 1184 - 1186.
- 058) Wilson, J.P., Solimando Jr. "Antineoplastics: A Safety Hazard?", Am. J. Hosp. Pharm. (letter), May 1981; 38 : 624.

CAPITULO 6

CONCLUSIONES.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

El punto de mayor importancia al realizar estas propuestas fué el de recopilar la mayor información posible para darla a conocer a las personas encargadas de la seguridad del personal dentro de un Laboratorio Farmacéutico que trabaje con fármacos oncológicos. Desde su recepción como materia prima, hasta su salida del laboratorio como producto terminado, puesto que se debe tener un especial cuidado en uno de los valores más preciados de las personas, que es el de La Salud.

Para lograr esto, se ha visto que son importantes varios factores, como lo son la capacitación e información que se le debe dar al personal que tiene contacto directo con estos productos. Los controles de ingeniería son también esenciales en las áreas de surtido, análisis, producción, acondicionamiento y almacenamiento.

Por lo anterior, será necesario que se otorguen responsabilidades a las personas que sean capaces de enfrentarse y solucionar cualquier tipo de problema que se presente. Se sugiere que exista cuando menos una persona en cada área donde se tenga contacto con estos productos: Almacen, Producción, Acondicionamiento y en Control de Calidad. Estas personas deberán de llevar un registro del personal que ha tenido contacto con dichos fármacos y llevar un control de estas personas y cada determinado tiempo, cambiarlas de actividad para así tener cuidado en su salud y deberán recordarles cada determinado tiempo de su visita al médico para un chequeo general.

Es de todos la responsabilidad de cuidarse y cumplir debidamente con los lineamientos que establezca cada empresa para el manejo de los productos que en esta se fabriquen:

La indumentaria que deberá usar en las áreas de trabajo, dependiendo de la actividad.

El material y equipo que se deberá utilizar en cada una de las operaciones de fabricación, acondicionamiento y/o análisis, así como los procedimientos de limpieza de dicho material y equipo.

Deberá ser obligatorio, que el personal que trabajó con estos productos, al dejar de hacerlo, se lave perfectamente con agua y jabón las manos y que al salir del laboratorio se dé un baño.

Es importante que se fomente en el personal de trabajo el desarrollo de actitudes y conductas que le permitan participar en la prevención de enfermedades individuales, colectivas y accidentes y protegerse de los riesgos que pongan en peligro su salud.

En lo que se refiere a los fármacos que se utilizan para el tratamiento del cáncer se concluye que:

Las drogas que originan reacciones electrofílicas son potencialmente carcinógenos en el hombre.

Los niveles de carcinógenos encontrados, que causan cáncer en el humano son en el mismo orden de magnitud como los niveles carcinogénicos en animales.

Los químicos encontrados por ser carcinogénicos en el hombre, también pueden causar cáncer en los animales de experimentación.

Las interacciones de cantidades de quimiocarcinógenos, cocarcinógenos y radiación, pueden tener múltiples consecuencias oncogénicas, incluyendo efectos sinérgicos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GLOSARIO.

Glosario

- Agente Antineoplásico.** Ver producto antineoplásico.
- Almacenamiento.** Acción de retener temporalmente residuos en tanto se procesan para su aprovechamiento, se entregan al servicio de recolección o se dispone de ellos.
- Carcinogenético.** Ver carcinógeno.
- Carcinógeno.** Es cualquier sustancia que induce la formación de un tumor maligno.
- cGMP's.** current Good Manufacture Practices, o Buenas Prácticas de Manufactura.
- Degradación.** Es el proceso de descomposición de la materia por medios físicos, químicos o biológicos.
- Disposición Final.** Acción de depositar permanentemente los residuos en sitios y condiciones adecuadas, para evitar daños al ambiente.
- Medicamento Antineoplásico.** Ver producto antineoplásico.
- Neoplasia.** Proceso maligno celular cuyas características únicas (pérdida de los mecanismos de control normales) tienen como resultado un crecimiento sin regulación, ausencia de diferenciación y capacidad de invadir los tejidos locales.
- Producto Antineoplásico.** Son aquellos fármacos que alteran el crecimiento celular, la actividad mitótica, la diferenciación y la función de tejidos, los cuales están destinados a la terapia contra el cancer.
- Producto Inactivado.** Es aquella sustancia que por la combinación con un reactivo inactivador ha perdido la capacidad de ocasionar algún tipo de acción nociva.
- Reactivo Inactivador.** Es aquella sustancia, que por medio de una reacción química tiene la capacidad de disminuir o eliminar los efectos nocivos que pudiera tener otra sustancia.
- Sustancia Citótoxica.** Veneno celular.

BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA

- 001) García Romero Horacio. "Derechos Humanos y Protección de la Salud"; JAP, Marzo-Abril 1995,10:28-30.
- 002) Litter M.; Farmacología Experimental y Clínica; ed. el Ateneo, 7ma. edición., Argentina,1988, p.p. 1737 - 1751.
- 003) Wilman, Derry E.V.; The Chemistry of Antitumor Agents; ed. Blackie, Great Britain, 1990, p.p. 202 - 254.
- 004) Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 28th Edition, p.p. 171 - 175.
- 005) Zimmerman P.F., Larsen R.K., Barkley E.W. and Gaffelli J.F. "Recommendation for the Safe Handling of Injectable Antineoplastic Drug Products"; Am. J. Hosp. Pharm.; 1981, 38: 1693 - 1695 .
- 006) Zellmer W.A. "Fear of Anticancer Drugs"; Am. J. Hosp. Pharm.,(Editorial); Apr. 1984; 41: 665
- 007) Harrison B.R. "Developing Guidelines for Working with Antineoplastic Drugs"; Am. J. Hosp. Pharm.; Nov 1981; 38 : 1686 - 1693 .
- 008) Donner A.L. "Possible Risk of Working with Antineoplastic Drugs in Horizontal Laminar Flow Hoods", (letter); Am. J. Hosp. Pharm.; Aug 1978; 35 : 900 .
- 009) Harris, C.C. "The Carcinogenicity of Anticancer Drugs: a Hazard in Man"; Cancer. 1976; 37: 1014 - 1023.
- 010) Sieber, S.M., Adamson, R.H. "Toxicity of Antineoplastic Agents in Man: Chromosomal Aberrations, Antifertility Effects, Congenital Malformations and Carcinogenic Potential" Adv. Cancer Res., 1975; 22: 57 - 69.
- 011) Suzanne Loeb; George Spratto, Ph. D. ; Estelle Heckheimer, R.N.; "Manual de Farmacología"; Ediciones Orientación S.A. de C.V.; México 1990; Vol. 1, p.p. 189 - 192.
- 012) Davis, J.L., Prout, M.N., Mc Kenna, P.J., Cole D. and Korbitz, B.; "Acute Leukemia Complicating Metastatic Breast Cancer"; Cancer, 1973, 31: 543 - 546. *
- 013) Harris, C. "Immunosuppressive Anticancer Drugs in Man - Their Oncogenic Potential" Radiology, 1975; 114: 163 - 167. *
- 014) Saffiotti, U., Montesano, R., Sellakumar, A., Cefis, F. and Kaufman, D.; "Respiratory Tract Carcinogenesis in Hamsters Induced by Different Numbers of Administrations of Benzo(a)pyrene and Ferric Oxide"; Cancer Res. 1972; 32: 1073 - 1081. *
- 015) Weisburger, E.; "A Critical Evaluation of the Methods Used for Determining Carcinogenicity"

- 016) Weisburger J; "Chemical Carcinogenesis in Cancer Medicine", J. Holland and E. Frei, Eds. Philadelphia, Lea and Fibiger. 1973; p.p. 45 - 90. *
- 017) Nebert, D., Gonjon, F., and Gielen, J. "Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Induction of Polycyclic Hydrocarbons - Simple Autosomal Dominant Trait in the Mouse" Nature, 1972; 236: 107 - 109. *
- 018) Kellerman, G., Shaw, C. and Kellerman, M. "Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Inducibility and Bronchogenic Carcinoma", N. Engl. J. Med., 1973; 289: 934 - 937. *
- 019) Conney, A.H., Coutinho, C., Koechlin, B., Swann, R., Cheripko, J., Impellizzeri, C., and Baruth, H. "From Animals to Man - Metabolic Considerations" Clin. Pharmacol. Ther.; 1974; 16: 176 - 182. *
- 020) Conney, A., Welch, R., Kuntzman, R., Chang, R., Jackson, M., Munro-Faure', A., Peack, A., Bye, A., Poland, A., Poppers, P., Finster, M., and Wolff, J. "Effects of Environmental Chemical on the Metabolism of Drugs, Carcinogens and Normal Body Constituents in Man" Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971; 179: 155 - 172. *
- 021) Vessel, E., Passananti, G., Greene, F., and Page, J. "Genetic Control of Drug Levels and of the Induction of Drug-metabolizing Enzymes in Man - Individual Variability in the Extent of Allopurinol and Nortriptyline Inhibition of Drug Metabolism" Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971; 179 : 752 - 773. *
- 022) Cautrell, E., Bushee, D., Warr, G. and Martin, R. " Induction of Aryl Hydrocarbon Hydroxylase in Human Lymphocytes and Pulmonary Alveolar Macrophage-a comparison. Life Sci. 1973; 13: 1649 - 1654. *
- 023) Wattenberg, L. "Dietary Modification of Intestinal and Pulmonary Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Activity" Toxicol. Appl. Pharmacol. 1972; 23: 741 - 748. *
- 024) Barich, L., Schwarz, J. and Barich D. "Oral Methotrexate in Mice - A Co-carcinogenic as Well as an Antitumor Agent to Methylcholanthrene - Induced Cutaneous Tumors" J. Invest. Dermatol.; 1972; 39: 615 - 619. *
- 025) Bertazzoli, C., Chieli, T. and Solcia, E. "Different Incidence of Breast Carcinoma or Fibroadenomas in Daunomycin or Adriamycin Treated Rats" Exper.; 1971; 27: 1209 - 1210. *
- 026) Bowen-Simpkins, P. and Hull, M. "Intra-epithelial Carcinoma of the Vagina Following Immunosuppression Treated with Topical 5-Fluorouracil." Proc. R. Soc. Med.; 1974; 67: 589 - 590. *
- 027) Southman, C.M., Tanaka, S., Arata, T., Sinkovic, D., Miura, M. and Petropulos, S. "Enhancement of Responses to Chemical Carcinogens by non-Oncogenic Viruses and Antimetabolites." Prog. Exp. Tumor Res.; 1969; 11: 194 - 212. *
- 028) Turbiter, S. and Shklar, G. "Effect of Fluorouracil on Carcinogenesis of Rat Submandibular Gland." J. Dent. Res.; 1971; 50: 987 - 994. *

- 029) Prejean, J.D., Griswold, D.P., Peckham, A.E., Weisburger, E. and Weisburger, J.
"Carcinogenicity of Clinically Used Anti-cancer Agents." *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*;
1973; 14: 79. *
- 030) Sheehan, R., Shklar, G. and Tennenbaum, R. "Azathioprine Effect on Experimental Buccal
Pouch Tumors" *Arch. Pathol.*; 1971; 21: 264 - 270. *
- 031) Sheehan, R. and Shklar, G. "The Effect of Cyclophosphamide on Experimental Salivary Gland
Neoplasia." *Cancer Res.*; 1972; 32: 420 - 424. *
- 032) Pomeroy, T. C. and Hardy, W. G. "Enhancement of Radiation Carcinogenesis in Mice
by Immunosuppression with Cortisone Acetate." *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*; 1973; 13:
35. *
- 033) Shklar, G. "Cortisone and Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis." *Cancer Res.*; 1966; 26:
2461 - 2463.
- 034) Rustia, M. and Shubik, P. "Life-Span Carcinogenicity Test with 4-Amino-
N10Methylpteroylglutamic Acid (metotrexate) in Swiss Mice and Syrian Golden
Hamsters." *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 1973; 26: 329-338. *
- 035) Hoover, R. and Fraumeni, J.F. Jr. "Risk of Cancer in Renal Transplant Recipients" *Lancet*;
1973; ii: 55-57. *
- 036) Figuero, W., Raszkowski, R. and Weiss, W. "Lung Cancer in Chloromethyl Ether Workers."
N.
Engl. J. Med. 1973; 288: 1096 - 1098. *
- 037) Lumin, F., Wagoner, J. and Archer, G. "Radon Daughter Exposure and Respiratory Cancer
Quantitative and Temporal Aspects." Springfield V.A., National Technical Information
Service, U.S. Department of Commerce, 1971. *
- 038) Bagley, C., Bostick, F., and DeVita, V. "Clinical Pharmacology of Cyclophosphamide."
Cancer Res.; 1973; 33: 226 - 233. *
- 039) Hammod, E. "Smoking in Relation to the Death Rates of One Million Men and Women". *Natl.
Cancer Inst. Monogr.*; 1966; 19: 127 - 204. *
- 040) Hoover, R. and Cole, P. "Temporal Aspects of Occupational Bladder Carcinogenesis". *N.Engl.
J. Med.*; 1973; 288: 1040 - 1043. *
- 041) Miller, R.W., "Radiation Induced Cancer". *J. Natl. Cancer Inst.*; 1972; 49 : 1221 - 1227. *
- 042) Términos de Referencia para la Realización de Auditorías Externas; SEDESOL, Rev. 2, Nov.
1994.
- 043) "Inducción al Área de Aseguramiento de la Calidad." Curso impartido en Bristol-Myers
Squibb
México por Q. Claudia Hernández del Castillo en Mayo de 1993.

- 044) Nguyen, T.V., Theiss J.C., Matney, T.S.; "Exposure of Pharmacy Personnel to Mutagenic Antineoplastic Drugs"; *Cancer Res.*, Nov. 1982; 42: 4792 - 4796.
- 045) CFR 21 parts 200 - 299 , p.p. 111, 122, 123. Published by the Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration; Washington 1994.
- 046) Técnicas y Procedimientos Estandar de Operación proporcionados por Cyanamid México .
- 047) Johnson, E. G. and J.E. Janosik, "Manufacturers' Recommendations for Handling Spilled Antineoplastic Agents"; *Am. J. Hosp. Pharm.*; Feb. 1989; 46: 318 - 319
- 048) R. S. Knowles & J.E. Virden, *Br Med. J.*; 1980, 281, 589.
Pharm. J. ; 1977, 2: 335.
- 049) Benvenuto, et al, "Degradation and Inactivation of Antitumor Drugs"; *J. Pharm. Sci.*; Oct. 1993; 82 (10) : 988 - 991 .
- 050) XI. Ecología (Copias de Claudia Hdz. , Squibb)
- 051) Delaney, R.A. "Guidelines Needed for Handling of Carcinogenic Antineoplastics"; *Am. J. Hosp. Pharm. (letter)*, Feb. 1981; 38: 166.
- 052) Anderson, R.W., et al "Risk of Handling Injectable Antineoplastic Agents", *Am. J. Pharm.*, Nov 1982; 39 : 1881 - 1887.
- 053) Eriksen, I.L. "Handling of Cytotoxic Drugs: Governmental Regulations and Practical Solutions", *Pharm. Int.* Aug 1982; 3 : 264 - 267.
- 054) Lunn, G. et al, "Degradation and Disposal of Some Antineoplastic Drugs", *J. Pharm. Sci.*; Aug 1989, 78 (8) : 652 - 659.
- 055) Laidlaw, J.L. "Permeability of four Disposable Protective-Clothing Materials to Seven Antineoplastic Drugs", *Am. J. Hosp. Pharm.*, Nov 1985; 42 : 2449 - 2452.
- 056) Laidlaw, J.L. "Permeability of Latex and Polyvinyl Chloride Gloves to 20 Antineoplastic Drugs", *Am. J. Hosp. Pharm.*, Dec 1984; 41 : 2618 - 2623.
- 057) Ladik, C.F., Stoehr, G.P., Maurer, M.A. "Precautionary Measures in the Preparation of Antineoplastics", *Am. J. Hosp. Pharm. (letter)*, Sep 1980; 37 : 1184 - 1186.
- 058) Wilson, J.P., Solimando Jr, "Antineoplastics: A Safety Hazard?", *Am. J. Hosp. Pharm. (letter)*, May 1981; 38 : 624.
- 059) Ley General de Salud; ed. Sista S. A. de C.V. , 1992, p.p. 28 - 32.
- 060) The Merck Manual of Diagnosis and Therapy ; Editorial Board ; p.p. 1274 - 1281 ; Sixteenth Edition; 1992.