PARANINFO DIGITAL
MONOGRÁFICOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
ISSN: 1988-3439 - AÑO X – N. 25 – 2016
Disponible en: http://www.index-f.com/para/n25/180.php

**PARANINFO DIGITAL** es una publicación periódica que difunde materiales que han sido presentados con anterioridad en reuniones y congresos con el objeto de contribuir a su rápida difusión entre la comunidad científica, mientras adoptan una forma de publicación permanente.
Este trabajo es reproducido tal y como lo aportaron los autores al tiempo de presentarlo como COMUNICACIÓN DIGITAL en "LA ENFERMERÍA COMO INTEGRADORA DE SABERES" **V SIAHE – Simposio Iberoamericano de Historia de la Enfermería, III Foro I+E Reunión Internacional de Investigación y Educación Superior en Enfermería**, reunión celebrada del 11 al 12 de noviembre de 2016 en Granada, España. En su versión definitiva, es posible que este trabajo pueda aparecer publicado en ésta u otra revista científica.

*Título* **Exposición a citostáticos relacionada con genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* en personal de enfermería**

*Autores* Ma. Lilia Alicia *Alcántar-Zavala*,[1,2] Mayra Itzel *Huerta-Baltazar*,[1] Ma. de Jesús *Ruiz-Recéndiz*,[1] María Elizabeth *Magaña-Alcántar*,[3] Abel Gerardo *Fraga-Alcántar*,[4] Vanesa *Jiménez-Arroyo*[1]

*Centro/institución* (1) Doctora en Ciencias de Enfermería, Facultad de Enfermería de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (USMNH). (2) Enfermera Clínica, Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos". (3) Licenciada en Enfermería, Hospital de Alta Especialidad del Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado (ISSSTE). (4) Maestro en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología de la USMNH

*Ciudad/país* Morelia, Michoacán. México

*Dirección e-mail* lily.alcantar@yahoo.com.mx

## RESUMEN

*Introducción*. Citostáticos, fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, actúan en células sanas y enfermas, principalmente en tejidos de rápida proliferación, provocan efectos mutagénicos en el humano; enfermería, grupo de alto riesgo por contacto con dichas sustancias. La evaluación de genotoxicidad se realiza a través del ensayo de micronúcleos en linfocitos humanos in vitro, dicho daño se identifica por la presencia de micronúcleos, yemas nucleares y puentes nucleoplásmicos. Se buscó la relación existente entre la exposición a citostáticos de acuerdo con el tiempo de exposición, dosis preparadas y administradas y el número de personas manejadas con citostáticos. *Objetivo*: analizar la relación entre la exposición a citostáticos con genotoxicidad en linfocitos humanos in vitro en personal de enfermería. *Metodología:* Estudio epidemiológico, transversal, muestreo no probabilístico, por conveniencia, constituido por 94 profesionales de enfermería expuestos a citostáticos. Se tomó una muestra de sangre venosa por cada participante para la obtención de linfocitos, fueron colocados en portaobjetos y teñidos para lectura en microscopio de campo claro a 40 y 100 X, clasificando el daño de acuerdo a criterios establecidos. *Resultados.* Tiempo de exposición media en años: células mononucleadas

con genotoxicidad 13.09, DE ±7.60 y células binucleadas con genotoxicidad 10.68 ± 8.45: Media de número de dosis preparadas por semana con
genotoxicidad en mononucleadas 13.81±8.27, en células binucleadas 18.33±6.48. La media de pacientes por semana con genotoxicidad mononuclear 27.09±19.10 y binuclear con 30.62±17.82. *Discusión*: Algunos resultados de este estudio coinciden con otros investigadores en relación a que el contacto con citostáticos aumenta la genotoxicidad en el personal de enfermería, esta es acumulativa, interpretándose como la réplica de ácido desoxirribonucleico dañado. *Conclusiones*: A mayor tiempo de exposición a citostáticos mayor grado de genotoxicidad en el personal de enfermería. Los resultados muestran daño reciente y añejo en el personal de enfermería. Debe mejorarse el autocuidado.

## TEXTO DE LA COMUNICACIÓN

### Introducción

Los citostáticos son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer, interactúan con el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) inhibiendo la síntesis del nuevo material genético causando daños irreparables[1]. El efecto citostático también lo ejerce en células sanas principalmente en piel, mucosas, intestino[2]; la mayoría de los efectos mutagénicos de los citostáticos han sido observados en sistemas tanto *in vitro* como *in vivo* en células animales y humanas[3,4].

El personal de enfermería que manipula citostáticos es considerado como grupo vulnerable por las condiciones ambientales en donde se prepararan y manejan, implicando un riesgo ocupacional y condicionar la aparición de cáncer[4].

El ensayo de micronúcleos con bloqueo de la citocinesis (MNBC) es un biomarcador útil para evaluar inestabilidad genética derivada de sustancias genotóxicas; se emplea para identificar genotoxicidad, citostaticidad y citotoxicidad[5,6].

Este MNBC permite analizar eventos genotóxicos a través de micronúcleos y yemas nucleares (MN y YN) en células mononucleadas; MN, YN y puentes nucleoplásmicos (PN) en células binucleada[5].

Los MN son cuerpos extranucleares pequeños que pueden contener cromosomas completos o fragmentos, son una manifestación de daño en el genoma[7,8,9,10].

Las YN y los MN son anomalías nucleares que se encuentran comúnmente en el cáncer. Las YN son consideradas como marcadores de inestabilidad genómica en linfocitos humanos, poseen misma forma, estructura y tamaño que los MN, pero tienen una conexión al núcleo celular[8,10,11,12].

Los puentes nucleoplásmicos (PN) son cromosomas dicéntricos, se forman cuando los centrómeros son jalados por los usos mitóticos hacia los polos de la célula[7,8,12].

La presencia d de MN, YN Y PN son indicadores de daño en el genoma, ello depende del número de los mismos comparándolo con los valores permisibles[13].

Los objetivos del presente estudio fueron: analizar la relación entre la exposición a citostáticos con genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* en personal de enfermería,

evaluar la presencia de MN y YN en linfocitos como biomarcadores de genotoxicidad e identificar la relación entre el factor de exposición a citostáticos de acuerdo a tiempo de exposición, dosis preparadas, dosis ministradas y número de personas cuidadas con genotoxicidad.

**Metodología**

Estudio cuantitativo, epidemiológico, transversal, con muestreo no probabilístico, por conveniencia.
Universo constituido por 94 profesionales de enfermería de cinco instituciones salud en Morelia, Michoacán. México.
Límites de tiempo: mayo de 2013 a diciembre de 2014.
Previa invitación a participar en el estudio, se aplicó un instrumento validado denominado "Escala de medición del autocuidado de enfermería en la preparación y manejo de citostáticos"[14], aplicado directamente a los participantes por la investigadora principal, dicho instrumento mide autocuidado, contiene aspectos sociodemográficos.

Estudio realizado en personal de enfermería con los siguientes criterios: manejaban citostáticos por lo menos los últimos seis meses de su participación en este estudio, trabajaban solamente en la institución participante, sin tratamiento previo con estos fármacos ni radiaciones ionizantes, sin contacto con gases anestésicos. Para la toma sanguínea no presentaron ningún tipo de infección, ni recibieron antibioticoterapia, no se aplicaron ninguna vacuna tres semanas previas; 24 horas antes del estudio no realizaron ejercicio físico de alto impacto y no ingirieron bebidas alcohólicas.
En relación con aspectos éticos y legales para este estudio, se consideró la Ley General de Salud en materia de investigación vigente en la República Mexicana; el riesgo para los participantes fue considerado como mínimo de acuerdo a lo normado por dicha Ley; la decisión de los participantes fue libre y voluntaria evidenciado por la firma del consentimiento informado
Método de recogida de datos: para identificar de genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro,* a cada donante le fueron tomados cinco mililitros de sangre venosa en viales estériles heparinizados, mantenidos en contenedores a una temperatura entre 4ºC y 8ºC y fueron trasladadas al Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México para su procesamiento.
Para la obtención de los linfocitos de cada donador e identificar la presencia de genotoxicidad, se requirieron de tres fases: cultivo de sangre, bloqueo de la citocinesis y cosecha de linfocitos, estos últimos fueron goteados en portaobjetos y teñidos con Giemsa, posteriormente se dio lectura en microscopio de campo claro a 40X y 100X (Nikon Eclipse E200 y 80i), analizándose 1000 células por participante tomando en cuenta los criterios internacionales para identificación de daño (MN y YN); los resultados de cada individuo fueron comparadas con los de un grupo no expuesto.
En relación con el tipo de análisis estadístico empleado, los datos fueron evaluados con la prueba de Kolmogórov-Smirnov para observar la distribución en la curva, dado que esta no fue normal se utilizó el percentil 75+1, es decir, cifras de cada participante de MN, YN y PN por arriba de este percentil se consideraron como positivas para genotoxicidad.

**Resultados**

Los resultados de genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* muestran un mayor número de MN y YN en células mono y binucleadas en el grupo expuesto a citostáticos en relación con los no expuestos.

Tabla 1. Distribución de los parámetros de genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* en personal de enfermería no expuesto y expuesto a citostáticos.

| | Células mononucleadas | | Células binucleadas | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Micronúcleos | Yemas Nucleares | Micronúcleos | Yemas Nucleares | Puentes Nucleoplásmicos |
| Personal de enfermería no expuesto (n=79) | | | | | |
| Mínimo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Percentil 25% | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| Mediana | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 |
| Percentil 75% | 3 | 2 | 5 | 2 | 4 |
| Máximo | 5 | 14 | 12 | 6 | 13 |
| Media | 1.68 | 1.43 | 3.26 | 1.43 | 2.73 |
| DE | 1.41 | 2.11 | 2.10 | 1.37 | 2.59 |
| Personal de enfermería expuesto (n=94) | | | | | |
| Mínimo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Percentil 25% | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mediana | 3 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Percentil 75% | 45 | 12 | 4 | 5 | 4 |
| Máximo | 22 | 48 | 19 | 17 | 45 |
| Media | 3.85 | 8.24 | 3.12 | 3.56 | 5.06 |
| DE | 3.53 | 9.10 | 3.86 | 3.62 | 8.04 |

Los resultados son por 1000 células para genotoxicidad en linfocitos *in vitro*. Fuente: muestras sanguíneas

La tabla 2 muestra que la media del tiempo de exposición en años a citostáticos entre los que presentaron genotoxicidad en células mononucleadas y los que no la presentaron fue muy similar; la media de células binucleadas fue un poco más elevada en quienes no presentaron dicha genotoxicidad que en quienes fue positiva.

Tabla 2. Tiempo de exposición en años a citostáticos y genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* en personal de enfermería

| Variable | Células mononucleadas | | Células binucleadas | |
|---|---|---|---|---|
| | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad |
| Tiempo de exposición en años | | | | |
| Media | 13.09 | 14.33 | 10.68 | 14.57 |
| DE | 7.60 | 6.72 | 8.45 | 6.55 |

DE= Desviación Estándar. Fuente: análisis citogenético (n=94)

Las medias de dosis preparadas de citostáticos por semana en los que reflejaron genotoxicidad en células mononucleadas y sin la misma fueron parecidas. El daño en células binucleadas fue distinta; la media más elevada se observa en quienes la genotoxicidad fue positiva (tabla 3).

Tabla 3. Dosis de preparación de citostáticos por semana y genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* en personal de enfermería

| Variable | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad |
|---|---|---|---|---|
| | Células mononucleadas | | Células binucleadas | |
| Preparación de dosis de citostáticos semanalmente | | | | |
| Media | 13.81 | 11.72 | 18.33 | 11.02 |
| DE | 8.27 | 9.23 | 6.48 | 8.84 |

DE = Desviación Estándar. Fuente: análisis citogenético (n=59)

Se observa poca diferencia en las medias del número de dosis de citostáticos aplicadas por semana entre los participantes con genotoxicidad en células mononucleadas y los que no la presentaron (tabla 4); en la genotoxicidad por células binucleadas la media fue un poco mayor en quienes estuvo presente que en los que estuvo ausente.

Tabla 4. Dosis de aplicación de citostáticos por semana y genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* en personal de enfermería

| Variable | Células mononucleadas | | Células binucleadas | |
|---|---|---|---|---|
| | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad |
| Dosis aplicadas de citostáticos semanalmente | | | | |
| Media | 18.80 | 21.90 | 24.86 | 19.9 |
| DE | 14.85 | 15.46 | 13.87 | 15.45 |

DE = Desviación Estándar. Fuente: análisis citogenético (n=85)

Se observa (tabla 5) que el promedio de pacientes manejados con citostáticos semanalmente fue mayor en quienes presentaron genotoxicidad en células mononucleadas que en quienes no la tuvieron. La genotoxicidad por células binucleadas se presentó en quienes el promedio del número de pacientes manejados por semana fue mayor.

Tabla 5. Número de pacientes manejados con citostáticos por semana y genotoxicidad en linfocitos humanos *in vitro* en personal de enfermería

| Variable | Células mononucleadas | | Células binucleadas | |
|---|---|---|---|---|
| | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad | Con genotoxicidad | Sin genotoxicidad |
| Pacientes manejados con citostáticos semanalmente | | | | |
| Media | 27.09 | 21.04 | 30.62 | 21.56 |
| DE | 19.19 | 19.50 | 17.82 | 19.58 |

DE = Desviación Estándar. Fuente: análisis citogenético (n=94)

## Discusión

Algunos otros autores como Cavallo *et al.*[15] y Laffon *et al.*[16] muestran que no hay cambios significativos en la frecuencia de MN en trabajadores expuestos a antineoplásicos, estas contradicciones podrían atribuirse a: tipos de fármacos utilizados, medidas de autoprotección y diferencias personales para la capacidad de reparación del daño al ADN.

En población sana se ha observado aumento de genotoxicidad en linfocitos en células binucleadas (MN, YN y PN) en personas mayores de 40 años; el daño en este estudio, se observa en personal de enfermería expuesto a citostáticas, con edad menor a la referida[17].

La mayoría de las enfermeras de este estudio han permanecido en contacto con citostáticos más de 10 años; Constantinidis *et al.*[18] en Grecia reportó que la media de exposición a citostáticos fue alrededor de seis años; Ladeira *et al.*[19] no encontraron una correlación significativa entre años de exposición con MN, Cavallo *et al.*[15] y Kopjar *et al.*[20] afirman que existe correlación entre años de exposición y aumento de MN, en tanto

que Laffon *et al.*[16] hacen mención que después de 10 años de exposición a citostáticos el número de MN es acumulativo, lo que puede interpretarse como la replicación del ADN dañado.

## Conclusiones

A mayor tiempo de exposición a citostáticos, número de dosis preparadas y ministradas, además del número de pacientes manejados semanalmente, incrementan el grado de genotoxicidad en el personal de enfermería en contacto con estas sustancias.
La presencia de un mayor número MN en células binucleadas permisibles, indica daño reciente, es decir, en la última mitosis, en tanto que los MN en células mononucleadas reflejan daño añejo.
Se debe mejorar el autocuidado en el manejo de citostáticos por el personal de enfermería para disminuir el riesgo de genotoxicidad y sus implicaciones a mediano y largo plazos.

## Bibliografía


1. Sindicato de Enfermería de España [SATSE]. Guía para el Manejo Seguro de Citostáticos. GeoSalud. [Internet]. 2003 [Citado 15 Feb 2011]. Disponible en: http://geosalud.com/Salud%20Ocupacional/citostaticos.htm.
2. Martínez MT, García F, Herández MJ, Manzanera Sausra JT, Garrigós JA. Los Citostáticos. Enfermería Global [Internet]. 2002. [Citado 28 Feb 2011]. Disponible en: http://revistas.um.es/eglobal/article/view/687.
3. Ferguson LR. Mutagenecity of anticancer drugs. Mutat Res. 1996;355:1–261.
4. International Agency for Research of Cancer [IARC?. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: overall evaluations of carcinogenicity: an updat- ing of IARC monographs. 1987;(7):1–42.
5. Bonassi B, Norppa H, Ceppi M, Strömberg U, Vermeulen R, Znaor A, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. Carcinogenesis. Jun 2008; 29(6):1178–1183.
6. Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. Anales Sis San Navarra. [Internet]. 2005 [Citado 23 Jun 2013];28(2):227-236. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272005000300007&lng=es. http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272005000300007.
7. Norppa H, Ghita C, Falck GC. What do human micronuclei contain? Mutagenesis. 2003; 18(3): 221-233.
8. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. Mutation Research. 2000;455:81-95.
9. Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F. et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotóxico effects of carcinogens in humans. Mutation Research. 2000; 463 :111-172.
10. Lindberg HK, Wang X, Jarventaus H, Falck GCM, Norppa H, Fenech M. Origin of nuclear buds and micronuclei in normal and folate-deprived human lymphocytes. Mutation Research. 2007;617:33-45.
11. Serrano GL, Montero MR. Micronuclei and chromatid buds aare result of related genotoxic events. Environmental and molecular Mutagenesis. 2001;38:38-45.
12. Bajpayee M, Pandey AK, Parmar D, Dhawan A. Current status of short-term tests for evaluation of genotoxicity, mutagenicity, and carcinogenicity of environmental

chemicals and NCEs. Toxicology Mechanisms and Methods. 2005;15:155-180.
13. Fenech M, Chang WP, Kirsch-Volders M, Holland N, Bonassi S, Zeiger E. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. Mutation Research. 2003;534:65-75.
14. Alcántar-Zavala MLA, García-Valenzuela MLR, Gómez-Alonso C. Escala de Medición del Autocuidado de Enfermería en la Preparación y Manejo de Citostáticos. Rev. Desarrollo Científico de Enfermería. 2008;16(5):203-207.
15. Cavallo D, Ursini C, Perniconi B, Francesco A, Giglio M, Rubino F, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buc-cal cells of oncology nurses and pharmacy employees. Mutat. Res. 2005;587:45–51.
16. Laffon B, Teixeira JP, Loureiro J, Torres J, Pásaro E, Méndez J, et al. Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs, and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes. Am. J. Ind. Med. 2005;28:128–136.
17. Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, Bonfiglioli R, Villarini M, Apolloni M et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. BMC Public Health. 2011;11:195. doi: 10.1186/1471-2458-11-195
18. Constantinidis TC, Vagka E, Dallidou P, Basta P, Drakopoulos V, Kakolyris, S, et al. Occupational health and safety of personnel handling chemothera- peutic agents in Greek hospitals. Eur. J. Cancer Care. 2011;20:123-13.
19. Ladeira C, Viegas S, Pádua M, Gomes M, Carolino E, Gomes MC, et al. Assessment of Genotoxic Effects in Nurses Handling Cytostatic Drugs, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues. 2014;77:14-16,879-887, doi: 10.1080/15287394.2014.910158
20. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramic S, Pavlica V. et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationallu exposed to cytotoxic drugs: A multi-biomarker appoach. Int J Hyg Environ Health. 2009;212(4):414 – 31.