

Genotoxicidad oral en personal de enfermería expuesto a citostáticos: un estudio longitudinal

Ma. Lilia Alicia Alcántar-Zavala,^{1,2} Mayra Itzel Huerta-Baltazar,¹ Ma. de Jesús Ruiz-Recéndiz,¹
Vanessa Jiménez-Arroyo,¹ Fabiola Núñez-Pastrana,¹ Elia Roldán-Reyes³

¹Facultad de Enfermería, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (Morelia, Michoacán, México).

²Secretaría de Salud de Michoacán, Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" (Morelia, Michoacán, México).

³Universidad Nacional Autónoma de México (Morelia, Michoacán), Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UMIEZ - Campus II (Zaragoza, España)

Correspondencia: lily.alcantar@yahoo.com.mx (Ma. Lilia Alicia Alcántar-Zavala)

Resumen

Introducción. Citostáticos, grupo heterogéneo de sustancias de distinta naturaleza química utilizados, preferentemente, como tratamiento anti-neoplásico. Genotoxicidad oral, toxicidad que se manifiesta en el material genético de las células por micronúcleos (MN) y yemas nucleares. YN y MN, anomalías nucleares presentes comúnmente en el cáncer. Personal de Enfermería, grupo de riesgo por contacto con citostáticos al preparar, ministrar y manipular material y equipo contaminado, también por contacto con fluidos corporales de personas en tratamiento con dichas sustancias. **Objetivos.** Comparar los resultados de genotoxicidad de dos mediciones en personal de enfermería expuesto a citostáticos. **Método.** Estudio epidemiológico, longitudinal. Muestra: 79 y 11 personas de enfermería no expuestos y expuestos a citostáticos respectivamente. Toma de muestras del epitelio oral de ambos carrillos con un cepillo (citobrush), se fijaron y tiñeron con Giemsa al 10%. Análisis en microscopio de campo claro para identificar y registrar frecuencia de MN y YN. **Resultados.** Personal de enfermería con genotoxicidad en la primera medición el 100% se encontraba en el servicio de medicina interna; en la segunda medición solamente el 36.36% se ubicaba en dicho servicio. Las dos mediciones se realizaron en el mismo personal, encontrándose, de acuerdo al percentil 75+1, cifras menores de MN y de YN en la segunda medición comparadas con la primera (2 y 8; 3 y 32 respectivamente). **Discusión.** La presencia de MN y YN indica la ausencia de reparación del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y daño acumulativo de divisiones celulares anteriores, resultados que se asemejan a los de otros investigadores. **Conclusiones.** La disminución de MN y YN probablemente se relaciona con modificaciones en el cuidado de enfermería durante el manejo de citostáticos y al cambio de adscripción de servicios que manejan este tipo de fármacos. **Palabras clave:** Citostáticos. Micronúcleos. Yemas nucleares. Personal de enfermería.

Introducción

Los antineoplásicos son un grupo de medicamentos ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer y en menor medida en otras enfermedades no oncológicas. Según sus mecanismos de acción se dividen en varias categorías farmacológicas: agentes alquilantes, antimetabolitos, generadores de radicales libres, antibióticos, inhibidores mitóticos y agentes misceláneos. La mayoría de estos agentes interactúan en gran medida con el ácido desoxirribonucleico (ADN) o sus precursores inhibiendo la síntesis del nuevo material genético (Domínguez et al., 2004; Conde-Estévez y Mateu., 2012; De Armas, 2014).

La mayoría de los medicamentos citostáticos son muy tóxicos para las células que se encuentran en proceso de división (Povirk y Shuker, 1994; De Armas, 2014). Durante el tratamiento con estas sustancias las células sanas pueden dañarse, ya que no seleccionan a las células enfermas (Martell y Arencibia, 2014). Estos fármacos también han demostrado

efectos tóxicos como son: carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad, por lo que el personal de enfermería en contacto con ellos puede enfrentar considerables riesgos para su salud (Sessink, Kroese y Van Kranen, 1999; Conde-Estévez y Mateu., 2012; Martell y Arencibia, 2014). Como consecuencia, los citostáticos representan un gran peligro toxicológico para el manipulador, para el enfermo y para el medio ambiente.

Varios estudios han demostrado contaminación biológica en las zonas de trabajo de personal de enfermería ocupacionalmente expuesto (Martínez, Hernández, Manzanera y Garrigós, 2002), siendo importante la identificación de cambios preneoplásicos moleculares o celulares en el personal manipulador que ocurren durante la fase latente de la enfermedad y pueden influir en el diagnóstico precoz (Indulski y Lutz, 1999).

En las unidades oncológicas existe exposición a agentes carcinógenos por el contacto con sustancias citostáticas; estas exposiciones laborales pueden ser reguladas o minimizadas si

se realizan acciones de autocuidado, lo que constituye una prevención importante desde el punto de vista de la salud pública (Domínguez et al., 2004; Conde-Estévez y Mateu, 2012).

La manipulación segura durante la preparación y manejo de citostáticos representa un riesgo para la salud, ya que existen alrededor de 50 de ellos y son considerados como mutágenos, clastógenos y carcinógenos; la mayoría han sido considerados como carcinógenos para el ser humano (Sorsa, Hamella y Jarviluoma, 1985; Conde-Estévez y Mateu, 2012; Martell y Arencibia, 2014).

La técnica de Micronúcleos (MN) es una prueba de genotoxicidad, que permite de forma rápida y versátil la detección de micronúcleos y otras aberraciones cromosómicas durante el biomonitoreo de células en una población determinada. Esta prueba permite la evaluación de daños en el material genético a partir de la identificación de micronúcleos en poblaciones expuestas a un agente citostático (Norppa, Ghita y Falck, 2003; Torres-Bugarín y Ramos-Ibarra, 2013). Además, es de gran utilidad porque se puede obtener una estimación de las alteraciones en el material genético. De igual manera, posibilitan un diagnóstico del daño en el ADN que se expresa con un incremento en la frecuencia de células con micronúcleos, binucleadas, con yemas nucleares (YN) y puentes nucleoplásmicos. Los micronúcleos son el resultado de un daño previo en el ADN, evento que provoca mutaciones y por ende, un cambio en la expresión del material genético (Lindberg et al., 2007; Fenech, 2000).

El ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral (BMCyt), es un método muy sensible en el monitoreo de células, durante la evaluación de daños en el ADN de poblaciones expuestas ambiental y ocupacionalmente. Esta prueba permite también la caracterización de algunas aberraciones cromosómicas evidenciadas como micronúcleos, yemas nucleares (YN) y puentes nucleoplásmicos (NPB). Por otro lado, este ensayo revela los efectos citotóxicos (apoptosis y necrosis), defectos en la citocinesis (células binucleadas), de células previamente expuestas a sustancias químicas, físicas y de origen biológicos (Holland et al., 2008).

La exfoliación de células epiteliales de mucosa oral es un procedimiento que permite obtener células epiteliales exfoliadas a partir de un frotis en las paredes internas de las mejillas. Este tipo de células son excelentes candidatas, gracias a su alta sensibilidad a muchas sustancias peligrosas, facilitando la determinación del incremento de la frecuencia de micronúcleos hasta 21 días después de la exposición (Majer, Laky, Knnasmulleer y Kassie, 2001; Domínguez et al., 2004; Tomas et al., 2009; Torres-Bugarín y Ramos-Ibarra, 2013).

El uso de células exfoliadas de la mucosa oral provee una única oportunidad para el estudio de la capacidad regenerativa del tejido epitelial. La mucosa oral provee una barrera potencial a carcinógenos que pueden ser metabolizados generando metabolitos reactivos potenciales. Más del 90% de todos los tipos de cánceres son de origen epitelial, por lo tanto, el ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral, puede ser usado para monitorear fácilmente eventos genotóxicos como resultado de una potencial exposición a carcinógenos ya sea por ingestión o inhalación (Holland et al., 2008; Tomas et al., 2009; Torres-Bugarín y Ramos-Ibarra, 2013).

Objetivos. Comparar cifras del 2013 vs 2017 de genotoxicidad en personal de enfermería expuesto a citostáticos, a

través del ensayo de micronúcleos de células del epitelio oral.

Metodología

Estudio epidemiológico, longitudinal. Muestra constituida por 79 profesionales de enfermería no expuestas a citostáticos y 11 expuestas a estos fármacos a estos últimos se les tomaron dos muestras, cada una con diferencia de 4 años.

Criterios de selección

De inclusión: profesionales de enfermería que prepararon y manejaron citostáticos, como mínimo seis meses.

De exclusión: personal de enfermería que laboraron en servicios de radiaciones ionizantes, en contacto con gases anestésicos o que trabajaran en dos instituciones en contacto con citostáticos.

Procedimiento

Previo consentimiento informado, los participantes se realizaron un lavado de boca enfatizándolo en ambos carrillos, con crema y cepillo dentales. Se tomaron tres frotis por donador en portaobjetos limpios, previamente identificados en su parte esmerilada, con un cepillo (citobrush), a través de un ligero raspado de ambos carrillos. Las muestras del 2013 se fijaron con solución en aerosol, se tiñeron con Giemsa al 10%, en tanto que para las muestras del 2017 se empleó la Técnica de Tinción Dual (Thomas et al., 2009), ambos se observaron en microscopio de campo claro 40 y 100 aumentos (Nikon, Japón).

Análisis citogenético

El análisis citogenético se llevó a cabo en el Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México (FEZ – Zaragoza de la UNAM. Para el ensayo de MN orales se utilizaron 1000 células para identificar genotoxicidad (MN y YN), utilizándose criterios universales previamente establecidos.

Análisis estadístico

Para el análisis se empleó el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 21. Se utilizó estadística descriptiva obteniéndose frecuencias y porcentajes; medidas de tendencia central para variables cuantitativas (media, mediana y moda) y percentiles. Los datos se organizaron en tablas.

Aspectos éticos

El presente trabajo de investigación estuvo basado en la Ley General de Salud en materia de investigación vigente en la República Mexicana bajo lo siguiente: capítulo 2, artículo 21; capítulo 6, artículos 113 y 115, haciendo referencia a: respeto a la vida y a la dignidad de las personas participantes; voluntad libre para participar en esta investigación; anonimato de los resultados; firma del consentimiento informado en donde se incluyó la justificación, los objetivos, el procedi-

miento para la colecta de la información; dar respuesta a las dudas planteadas; retirar el consentimiento si así lo desean sin que existan sanciones a su persona y confidencialidad de todo el proceso (Secretaría de Salud, 2014).

Resultados

A continuación se interpretan los resultados arrojados en la primera y segunda mediciones de genotoxicidad a través del ensayo de micronúcleos en células del epitelio oral. Cabe mencionar, que los participantes en ambas mediciones, es decir, las que se efectuaron en el año 2013 y en el 2017 son los mismos participantes a los cuales se les ha realizado un seguimiento de cuatro años posteriores a la primera medición.

De acuerdo con la edad, el promedio en la primera medición fue de 33.6, con una desviación estándar de ± 7.6 años; en tanto que para la segunda medición fue de 36.9 con su respectiva desviación estándar de ± 7.8 años (tabla 1).

En relación con el servicio de adscripción: en la primera medición de genotoxicidad, el 100% de los participantes (11) estaban asignados al servicio de Medicina Interna, mientras que en la segunda medición, solamente un 36.36% (4) se encontraba en el dicho servicio (ver tabla 2).

En la tabla 3 se hace referencia a la evolución que ha tenido la genotoxicidad oral comparando la primera medición con la segunda. Se observa que en general, tanto las cifras de micronúcleos como de yemas nucleares están en un mayor número al inicio del estudio que lo encontrado cuatro años posteriores.

Tabla 1. Edad de los participantes en contacto con citostáticos en la primera y segunda mediciones. Morelia, Michoacán. México. Diciembre de 2017. n = 11

Edad	Valor mínimo	Valor máximo	Mediana	Media	Desviación Estándar
Primera medición (2013)	20	45	33	33.6	7.6
Segunda medición (2017)	24	49	34	36.9	7.8

Fuente: cuestionarios aplicados

Tabla 2. Servicio de adscripción de los participantes en contacto con citostáticos en la primera y segunda mediciones. Morelia, Michoacán. México. Diciembre de 2017. n = 11

Servicio de adscripción	Primera Medición		Segunda Medición		
	Frecuencia (n)	Porcentaje	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje acumulado
MI	11	100	4	36.36	36.36
Lactantes			4	36.36	72.72
Neonatología			2	18.18	90.9
UCIP			1	9.1	100
Total	11	100	11	100	

Fuente: cuestionarios aplicados

MI = Medicina Interna

UCIP = Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Tabla 3. Evolución de la genotoxicidad oral de los participantes en contacto con citostáticos por servicio de adscripción y número de mediciones. Morelia, Michoacán. México. 2013 - 2017

Participante	Primera Medición (2013)			Segunda Medición (2017)		
	Servicio adscripción	Número MN*	Número YN**	Servicio adscripción	Número MN*	Número YN**
1	M.I.	0	6	M.I.	2	2
2	M.I.	8	32	M.I.	0	1
3	M.I.	7	10	UCIP	2	2
4	M.I.	14	40	Lactantes	1	2
5	M.I.	12	30	Lactantes	0	3
6	M.I.	4	18	Neonatología	2	2
7	M.I.	7	35	M.I.	0	3
8	M.I.	1	8	Neonatología	1	4
9	M.I.	0	12	Lactantes	7	3
10	M.I.	0	3	Lactantes	1	1
11	M.I.	3	21	M.I.	4	6

Fuente: Ensayo de micronúcleos y cuestionarios aplicados

*MN = Micronúcleos

**YN = Yemas Nucleares

M.I. = Medicina Interna

UCIP = Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

En la tabla 4 se encuentra la distribución de los parámetros de genotoxicidad oral de personal de enfermería expuesto y no expuesto a citostáticos. Al observar la distribución de los datos en la curva normal, se encontró que estos se encontraban sesgados, por lo cual se tomó como referencia para identificar

genotoxicidad, el percentil 75 +1. Cabe mencionar que al no contar con cifras de micronúcleos y de yemas nucleares en una población de enfermeras mexicanas, se estudiaron a 79 enfermeras con esta nacionalidad sin contacto con citostáticos para que, a partir de los resultados encontrados en ellas, se pudieran

considerar los resultados del personal de enfermería expuesto a citostáticos con daño nuclear o genotoxicidad.

En la primera medición (2013), se puede observar que tanto lo micronúcleos como las yemas nucleares están incrementadas en el personal expuesto a citostáticos en relación con los no expuestos (8 y 1; 32 y 4 respectivamente).

Comparando los resultados de genotoxicidad cuatro años posteriores a la primera medición (2017) y de acuerdo al per-

centil 75 +1, el número de micronúcleos del personal expuesto a citostáticos es mayor en la primera medición (8 y 2 respectivamente); esta misma situación ocurrió con respecto a las yemas nucleares, en donde, en la primera medición se encontraron un mayor número de ellos en contraste con los de la segunda (32 y 3 comparativamente).

Tabla 4. Distribución de los parámetros de genotoxicidad oral en personal de enfermería no expuesto y expuesto a citostáticos. Morelia, Michoacán, agosto de 2013 – 2017

	Células Orales	
	Micronúcleos	Yemas Nucleares
Personal de enfermería no expuesto 2013 (n=79)		
Mínimo	0	0
Percentil 25%	0	0
Mediana	0	2
Percentil 75%	1	4
Máximo	56	11
Media	2.02	2.65
DE	8.26	2.72
Personal de enfermería expuesto (n=11)	Micronúcleos	Yemas Nucleares
	Primera Medición (2013)	Segunda Medición (2017)
Mínimo	0	0
Percentil 25%	0	0
Mediana	4	1
Percentil 75%	8	2
Máximo	14	7
Media	5.09	1.82
DE	4.92	2.08
	Primera Medición (2013)	Segunda Medición (2017)
Mínimo	3	1
Percentil 25%	8	2
Mediana	18	2
Percentil 75%	32	3
Máximo	40	6
Media	19.55	2.64
DE	12.90	1.43

Fuente: Muestras del epitelio oral
Los resultados son por 1000 células para genotoxicidad oral. DE = Desviación Estándar.

Discusión

Se analizaron un total de 2000 células para la detección de genotoxicidad en no expuestos y expuestos citostáticos (2013 y 2017); al contrastar los resultados en ambos grupos pudo observarse que el número de MN y YN son mayores en los expuestos que en los no expuestos. El resultado de MN del grupo no expuesto en esta investigación coinciden con los de Bastos-Aires, Azevedo, Pereira, Pérez-Mongiovi y Teixeira (2012), pero difieren de los de Thomas et al. (2009), ya que este reporta ausencia de cifras.

Contrastando los resultados de este estudio en relación con las YN en el grupo no expuesto con una población general (Thomas et al., 2009; Bastos-Aires et al., 2012), las cifras del percentil 75+1 son mayores, cabe mencionar, que el grupo en estudio, corresponde a enfermeras que no se encuentran cerca de citostáticos.

La presencia de alteraciones nucleares no significa que las enfermeras tengan manifestaciones de enfermedad pero cabría la posibilidad de que evolucionaran, de aparecer y probablemente pudiera hablarse de malignidad. La existencia de estos cambios no se pueden diagnosticar como enfermedades producto del ejercicio profesional pero es una llamada de atención para las autoridades institucionales correspondientes, quienes deben cuidar del personal de enfermería a su cargo y realizar rotaciones del mismo para evitar estos daños.

Bibliografía

Bastos-Aires, D., Azevedo, A., Pereira, M.L., Perez-Mongiovi, D. y Teixeira A. (2012). Estudio preliminar dos tipos celulares

Conclusiones

El ensayo de micronúcleos del epitelio oral son una herramienta útil para el diagnóstico precoz de daño genotóxico por exposición laboral, además de que es el evento inicial en la patogénesis del cáncer, por lo tanto, la vigilancia citogenética podría servir como un indicador que permita la detección temprana de genotoxicidad por exposición a agentes citostáticos o quimioterapéuticos.

La disminución de MN y YN probablemente se relaciona con modificaciones en el cuidado de enfermería durante el manejo de citostáticos, además de que al inicio del estudio (2013), el personal de enfermería preparaba los citostáticos, aún cuando no se contaba con las condiciones ambientales, así como de material y equipo; en el momento de la recolección de las segundas muestras, la mayoría de estas sustancias han sido preparadas directamente en un laboratorio y enfermería se encarga de su ministración. Otro aspecto que ha influido en la disminución de las cifras de genotoxicidad es que el personal de enfermería tiene rotaciones a otros servicios que no manejan este tipo de fármacos, por lo que se hace necesario que se continúen con acciones de autocuidado por parte del personal de enfermería.

- da mucosa oral em pacientes com doença periodontal. *Rev port estomatol med dent cir maxilofac.* 53(2):99–102.
- Conde-Estévea, D. y Mateu-de Antonio, J. (2012). Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farmacia Hospitalaria.* 36(1):34-42.
- De Armas, F. (2014). Bioseguridad y manejo de citostáticos. *Biomedicina.* 8:6-16.
- Domínguez, O.A., Batista, D.A., Carnesoltas, D., Ibrahín, L., García, R., Lóriea, L.E., et al. (2004). Efectos citogenéticos por exposición ocupacional a citostáticos. *Rev Med IMSS.* 42(6):487-492.
- Fenech, M. (2000). The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research.* 455:81-95.
- Lindberg, H.K., Wang, X., Jarventaus, H., Falck, G.C.M., Norppa, H. y Fenech M. (2007). Origin of nuclear buds and micronuclei in normal and folate-deprived human lymphocytes. *Mutation Research.* 617:33-45.
- Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E., Knasmueller, S. y Fenech, M. (2008). The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat. Res.* 659(1-2):93-108. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.03.007. Epub 2008 Apr 11.
- Indulski, J.A. y Lutz, W. (1999). The biomarkers detecting early changes in the human organism exposed to occupational carcinogens. *Cent Eur J Public Health.* 7(4):221-224.
- Majer, B.J., Laky, B., Knasmulleer, S. y Kassie, F. (2001). Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutation Research.* 489(2-3):147-172
- Martell, L.C. y Arencibia, A. (2014). Aspectos a tener en cuenta en la atención de enfermería durante la quimioterapia en pediatría. *Revista Cubana de Hematología. Inmunología y Hemoterapia.* 30(2):114-12
- Martínez, M.T., García, F., Hernández, M.J., Manzanera, S.J.T. y Garrigós, J.A. (2002). Los Citostáticos. *Enfermería Global.* Recuperado de: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/687> [acceso 28/02/2011].
- Norppa, H., Ghita, C. y Falck, G.C. (2003). What do human micronuclei contain? *Mutagenesis.* 18(3):221-233.
- Povril, L.F. y Shuker, D.E. (1994). DNA damage and Mutagenesis Induced by Nitrogen Mustards. *Mutation Research.* 318:205-226
- Sessink, P.J.M., Kroese, E.D. y Van Kranen, H.J. (1995). Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 67(5):317-323.
- Sorsa, M., Hamella, M. y Jarviluoma, E. (2006). Handling anticancer drugs: from hazard identification to risk management? *Ann N Y Acad Sci.* 1076:628-34
- Thomas, P., Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E. et al. (May 2009). Buccal micronucleus cytome assay. *Nature Publishing Group.* Recuperado de: <http://www.nature.com/natureprotocols>. doi:10.1038/nprot.2009.53 2009 [acceso 23/01/2014].
- Torres-Bugarín, O. y Ramos-Ibarra, M.L. (2013). Utilidad de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral en la evaluación de daño genotóxico y citotóxico. *Int, J, Morphol.* 31(2):650-657.