



ARTÍCULOS ORIGINALES

FILTRO DE AGUA EN LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PARA OPTIMIZAR LA BIOSEGURIDAD

WATER FILTER IN THE PREPARATION OF CHEMOTHERAPY TO OPTIMIZE BIOSAFETY

Velarde Jeaneth, Mamani Reyna, Guarachi Nelly, Quispe Teddy, Amaru Ricardo, Cuevas Heriberto.

RECIBIDO: 21/10/2016

ACEPTADO: 23/11/2016

RESUMEN

Los quimioterápicos son elaborados a una presión barométrica correspondiente a nivel del mar. En ciudades de altitud elevada como La Paz (3600 msnm), la presión al interior de los frascos es superior, esto constituye un riesgo de salida del medicamento.

Objetivo

Describir la utilidad de los filtros de agua durante la preparación de quimioterápicos para evitar eventos adversos severos en el personal de salud y medio ambiente.

Material y Métodos

Se adquirió quimioterápicos, Metotrexate, Adriamicina y Endoxan, para ser sometidos a pruebas de experimentación. Se cuantificó el volumen de aire expulsado desde el interior del frasco hacia la jeringa. Se evaluó la utilidad del filtro de agua, 5 ml de agua destilada en jeringas de 20 ml. Las longitudes de onda de máxima absorción de los quimioterápicos fueron obtenidos de un barrido espectral. Se determinó la concentración de cada quimioterápico en los filtros de agua a través de un espectrofotómetro Shimadzu UV1800.

Resultados

Los volúmenes de aire fueron distintos en cada citostático, el volumen varió de acuerdo a marca de fabricación. Las lecturas realizadas de los filtros de agua evidenciaron una concentración de Adriamicina de 33.8 ug/ml para marca FILAXIS y 32.8 ug/ml para LKM, Metotrexato LKM 7.6 ug/ml, y la ciclofosfamida 16.6 ug/ml para LKM y 14.0 ug/ml para Baxter.

Conclusión

La propiedad hidrosoluble de los quimioterápicos permite un uso factible de filtros de agua, reteniendo citostáticos en un porcentaje desconocido pero importante. La utilización de filtros de agua constituye en una herramienta significativa para optimizar la bioseguridad.

Palabras claves: Filtro de agua, quimioterapia, bioseguridad

Unidad de Biología Celular, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia. Instituto de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.

Correspondencia: Ricardo Amaru • e-mail: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular Facultad de Medicina- Universidad Mayor de San Andrés • La Paz, Bolivia

ABSTRACT

Chemotherapeutic drugs are made at a barometric pressure corresponding to a sea level. In cities of high altitude such as La Paz (3600 m.a.s.l.), the pressure inside the drug bottle is higher and this represents a risk of leakage from drug.

Objective

Describe the usefulness of distilled water as water filter in the preparation of chemotherapy to avoid severe adverse events in health staff and the environment.

Material and methods

Chemotherapeutic drugs such as methotrexate, adriamycin and endoxan were tested. The volume of air expelled from inside the bottle to the syringe was measured. It was evaluated the utility of using 5 ml of distilled water in 20-mL syringes as water filter. By means of a spectral scanning it was obtained the wavelengths of maximum absorption from the chemotherapeutics. The concentration of each chemotherapeutic drug inside water filters were determined by using a Shimadzu UV1800 spectrophotometer.

Results

Air volumes were different in each chemotherapeutic drug, volume varied according to manufacturing brand. Water filters reading showed a concentration of Adriamycin 33.8 ug / ml for Filaxis brand and 32.8 ug / ml for LKM, Methotrexate LKM showed 7.6 ug / ml, and cyclophosphamide 16.6 ug / ml for LKM and 14.0 ug / ml for Baxter.

Conclusion

The water-soluble property of chemotherapeutic drugs allows a feasible use of distilled water as water filter which retains cytostatics in an unknown but significant percentage. The use of distilled water as water filter is a significant tool to optimize biosafety.

Keywords:

Water filter, chemotherapy, biosafety

INTRODUCCIÓN

La presión barométrica es definida como el peso del aire de la atmósfera que ejerce una presión sobre la superficie de la tierra. A nivel del mar, esta presión representa 760 mm de Hg correspondiente a una atmósfera, sin embargo en zonas de elevada altitud la presión barométrica es menor; esto significa que a mayor altitud la presión barométrica es menor (decrece 1 mm Hg por cada 10 m de altura).

Los quimioterápicos, utilizados en oncología, son medicamentos cuya característica consiste en interrumpir el ciclo celular en alguna de sus fases. El proceso de administración de los citostáticos se inicia con la recepción, almacenamiento, preparación, manipulación y eliminación de residuos. Este proceso conlleva alta posibilidad

de daño al manipulador y medio ambiente, esto debido a que los quimioterápicos pueden ser inhalados, ser absorbidos por la piel y además, de que su diseminación al medio ambiente puede producir un daño incalculable a la naturaleza.

Los medicamentos quimioterápicos utilizados en Bolivia provienen de distintas industrias farmacéuticas y son confeccionados a una presión barométrica correspondiente a nivel del mar (730 mmHg). Durante la preparación de estos quimioterápicos, en grandes alturas como en la ciudad de La Paz a 3600 msnm con presión barométrica de 462 mm Hg, la presión al interior de los frascos es superior a la del medio ambiente, esto constituye un alto riesgo de salida del medicamento desde el interior al exterior del frasco.

El presente documento pretende describir la utilidad de los filtros de agua durante la preparación de quimioterápicos, mismos que pueden evitar daños en el manipulador y medio ambiente. Asimismo, tiene la finalidad de proponer el establecimiento de criterios comunes para la preparación de estos medicamentos en los diferentes centros de salud que se encuentran a grandes alturas.

MATERIAL Y MÉTODO

Quimioterápicos

Se adquirieron quimioterápicos de uso común en oncología para ser sometidos a pruebas de experimentación, mismos que son detallados en la Cuadro N° 1 considerando la concentración, empresa fabricante y lugar de fabricación. Los experimentos se realizaron por triplicado.

Cuadro N° 1
Quimioterápicos sometidos a pruebas de experimentación.

Quimioterápico	Concentración	Empresa	Pais de fabricación
Metotrexato	50 mg	LKM	Argentina
Adriamicina	50 mg	FILAXIS	Argentina
Adriamicina	50 mg	LKM	Argentina
Endoxan	1000 mg	LKM	Argentina
Endoxan	1000 mg	Baxter	Costa Rica

Volumen de aire expulsado desde el interior del frasco

Para medir el volumen de aire expulsado desde el interior del frasco hacia la jeringa, en cada frasco se introdujo agujas 19 G con jeringas de 50 ml, permitiendo que la presión intra-frasco empuje el émbolo de la jeringa. El sitio de stop del émbolo fue considerado el volumen final.

Filtros de agua para quimioterápicos

Se utilizaron jeringas de 50 ml con agujas No 19 (Nipro), con 5 ml de agua destilada (filtro de agua). Se introdujo la aguja de la jeringa al frasco con quimioterápico, bajo la campana de flujo laminar, y se dejó que la presión del interior del frasco empuje el embolo pasando a través del filtro de agua.

Determinación de la longitud de onda para la lectura de los quimioterápicos.

Se realizó un barrido espectral entre 190 a 400 nm de longitud de onda para determinar la longitud de onda de máxima absorción de Metotrexate, Adriamicina y Endoxan. Siendo las longitudes de onda seleccionadas 290, 303 para Adriamiciana y Metotrexate.

La longitud de onda utilizada para el Endoxan fue de 191 nm similar al reportado en la bibliografía científica

Figura 1
Barrido espectral para Adriamicina

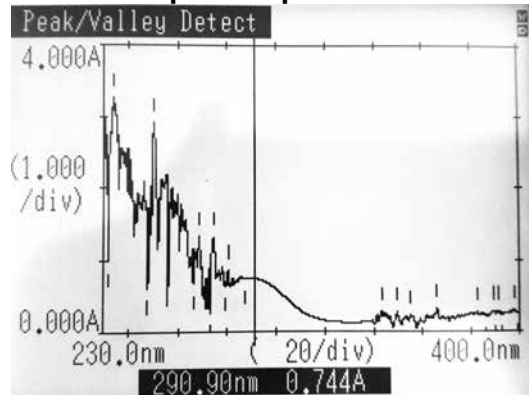
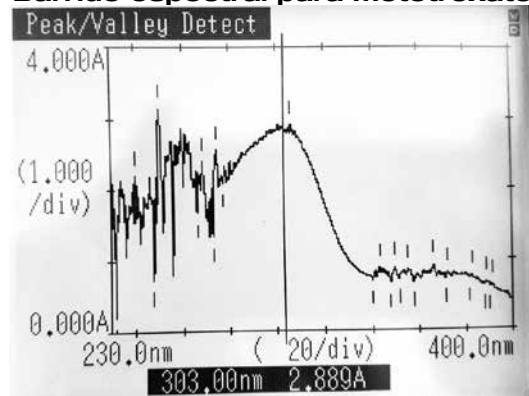


Figura 2
Barrido espectral para Metotrexate



Lectura de filtros de agua por espectrofotometría

Para la determinar la concentración de cada quimioterápico en los filtros de agua, se realizó en cada caso una curva de calibración del metotrexato y doxorubicina con las siguientes concentraciones: 50 ug/ml, 25ug/ml, 12,5 ug/ml, 6,25 ug/ml, 3,125 ug/ml y 1,562 ug/ml. Asimismo, para obtener la curva de calibración del Endoxan se utilizaron concentraciones de 250 ug/ml, 125 ug/ml, 62,5 ug/ml, 31,25 ug/ml, 15,625 ug/ml, 7,8125 ug/ml y 3,9063 ug/ml.

Un ml de cada filtro de agua fue leído en un Espectrofotómetro Shimadzu UV1800 con cubetas de cuarzo de 1cm. Se realizó la línea base y el blanco reactivo, para cero de absorbancia, utilizando agua destilada.

RESULTADOS

Volumen de aire expulsado del interior del frasco

La cantidad de volumen de aire expulsado por cada uno de los quimioterápicos se describe en la Cuadro N° 2. Estos volúmenes son distintos en cada uno de los quimioterápicos; además, el volumen varió de acuerdo a la marca de fabricación.

Cuadro N° 2
Volumen de aire expulsado del interior del frasco

Quimioterápico	Concentración	Empresa	ml de aire
Metotrexato	50 mg	LKM	13
Adriamicina	50 mg	FILAXIS	13
Adriamicina	50 mg	LKM	26
Endoxan	1000 mg	LKM	26
Endoxan	1000 mg	Baxter	42

Concentración de quimioterápicos en filtro de agua

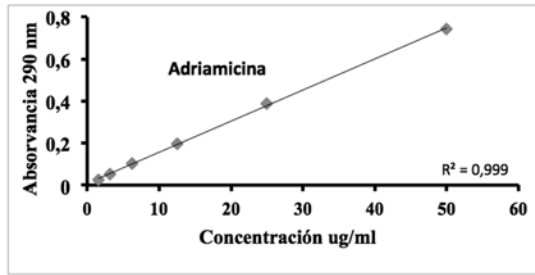
Las lecturas realizadas de los filtros de agua, a 290 nm para Adriamicina, dieron una concentración de 33.8 ug/ml para la marca FILAXIS y 32.8 ug/ml para la

marca LKM; el Metotrexato LKM leído a 303 nm la concentración fue 7.6 ug/ml y finalmente, para la ciclofosfamida leída a 191 nm la concentración fue 16.6 ug/ml para LKM y 14.0 ug/ml para Baxter. (Cuadro N° 3, Figuras 1,2,3)

Cuadro N° 3
Lectura de absorbancia de quimioterápicos en filtro de agua

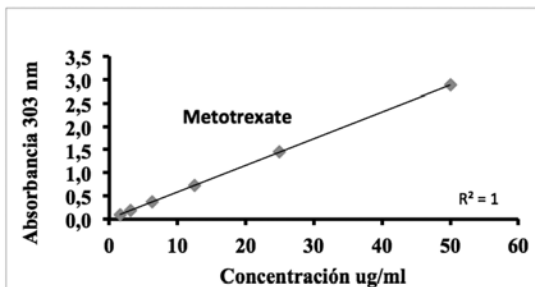
Quimioterápico	Concentración	Empresa	Lectura	Concentración
Metotrexato	50 mg	LKM	0,445	7,6 ug/ml
Adriamicina	50 mg	FILAXIS	0,481	33,8 ug/ml
Adriamicina	50 mg	LKM	0,467	32,8 ug/ml
Endoxan	1000 mg	LKM	0,168	16,6 ug/ml
Endoxan	1000 mg	Baxter	0,155	14,0 ug/ml

Figura 1
Cálculo de la concentración de Adriamicina en filtro de agua



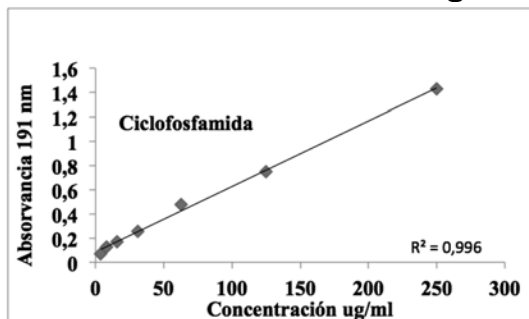
CONCENTRACIÓN EN EL FILTRO DE AGUA		
	ABS	Concentración ug/ml
ADRIAMICINA FILAXIS	0,481	33,8
ADRIAMICINA LKM	0,467	32,8

Figura 2
Cálculo de la concentración de Metotrexate en filtro de agua



CONCENTRACIÓN EN EL FILTRO DE AGUA		
	ABS	Concentración ug/ml
MTX LKM	0,445	7,6

Figura 3
Cálculo de la concentración de Ciclofosfamida en filtro de agua



CONCENTRACIÓN EN EL FILTRO DE AGUA		
	ABS	Concentración ug/ml
CTX LKM	0,168	16,6
CTX Baxter	0,155	14,0

DISCUSIÓN

Los eventos adversos en el personal de salud responsable de la preparación de quimioterápicos han sido descritos en varios trabajos, los mismos abarcan desde procesos alérgicos, leucopenias hasta alteraciones cromosómicas ^{1,2}.

En contraparte, se ha reportado que avances tecnológicos en la bioseguridad y el uso de campanas de flujo laminar han disminuido estos eventos y prácticamente fueron eliminados ³.

Sin embargo, la confección de fármacos quimioterápicos con presiones intrafrasco superiores al medio ambiente han puesto nuevamente en discusión este tema, sobre todo en regiones de gran altitud donde las presiones barométricas son inferiores al nivel del mar, como la ciudad de La Paz a 3.600 msnm con una presión barométrica de 462 mmHg, donde la mayoría de los preparados farmacológicos tienen una presión intrafrasco superior al entorno ambiental.

Los fármacos quimioterápicos estudiados, comúnmente utilizados en la práctica oncológica, presentan un volumen considerable de aire lo que evidenciaría el peligro de diseminación de quimioterápicos en el medio ambiente.

La propiedad hidrosoluble de los quimioterápicos permite un uso factible de filtros de agua, que retienen a los citostáticos en un porcentaje aún desconocido pero importante. Así, la utilización de estos filtros de agua constituye una herramienta para optimizar la bioseguridad.

Es importante señalar que los responsables del diseño de protocolos de preparación de quimioterápicos deben tomar en cuenta los resultados del presente trabajo para salvaguardar al personal responsable de la preparación de quimioterápicos y el entorno ambiental. De la misma forma, el uso de estos filtros de agua también podría ser útil en la preparación de antibióticos ya que estos ingresan al organismo por la vía aérea o a través de la piel causando alteraciones de la flora microbiana normal o produciendo procesos alérgicos ⁴. Finalmente, los laboratorios o empresas productoras deben realizar esfuerzos para confeccionar los quimioterápicos con presiones negativas de aire, esto para contribuir y precautelar la bioseguridad.

Agradecimiento

A la Lic. Daniela Patón, responsable de Revisión y Estilo del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Boccellino M. Doxorubicin can penetrate nitrile gloves and induces apoptosis in keratinocytes cell lines. *Toxicol Lett.* 2010; 197:61- 68.
2. Bouraoui S. Assessment of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling cytotoxic drugs. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011; 31:250-257.
3. Gulten T. Lack of genotoxicity in medical oncology nurses handling antineoplastic drugs: effect of work environment and protective equipment. *Work.* 2011; 39:485-489.
4. Terry T, Kensler x, Robert J. Behme, Dana Brooke. High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Cyclophosphamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences.*1979,1:172-174.
5. West JB. Early history of high-altitude physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1365:33-42.
6. Pieri M1, Quagliuolo L, La Porta R, Silvestre A, Miraglia N, Pedata P, Acampora A, Castiglia L, Sannolo N, Boccellino. Epirubicin permeation of personal protective equipment can induce apoptosis in keratinocytes. *MJ Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013;23(4):428-34.
7. Verheul HM1, Qian DZ, Carducci MA, Pili R. Sequence-dependent antitumor effects of differentiation agents in combination with cell cycle-dependent cytotoxic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;60(3):329-39.
8. Bushra Rafique, Ahmad M. Khalid, Kalsoom Akhtar, Abdul Jabbar. Interaction of anticancer drug methotrexate with DNA analyzed by electrochemical and spectroscopic methods. *Biosensors and Bioelectronics.* 2013; 44: 21-26.
9. Goncharova SA, Frankfurt OS. Effect of methotrexate on the cell cycle of L1210 leukemia. *Cell Tissue Kinet.* 1976;9:333-340.
10. Fleury-Souverain S1, Nussbaumer S, Mattiuzzo M, Bonnabry P. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. *J Oncol Pharm Pract.* 2014 ;20:100-111.
11. Mason H, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg.* 2003;47:681-685.
12. Naito T1, Osawa T, Suzuki N, Goto T, Takada A, Nakamichi H, Onuki Y, Imai K, Nakanishi K, Kawakami J. Comparison of contamination levels on the exterior surfaces of vials containing platinum anticancer drugs in Japan. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(11):2043-9.
13. Tompa A, Jakab M, Biró A, Major J. Genetic and immune-toxicologic studies on abnormal thyroid functions in hospital employees exposed to cytostatic drugs. *Orv Hetil.* 2015;156:60-6.
14. Biró A, Fodor Z, Major J, Tompa A. Immunotoxicity monitoring of hospital staff occupationally exposed to cytostatic drugs. *Pathol Oncol Res.* 2011;17:301-308.