

Artículo Original

Intercambio de cromátidas hermanas en personal sanitario expuesto a medicamentos antineoplásicos en un complejo hospitalario de Lima

Sister chromatid exchange in healthcare personnel exposed to antineoplastic drugs in a Lima hospital complex

Fredy Cruz-Bueza ^{1,a}, Luis Inostroza-Ruiz ^{2,b}, Javier Córdova-Ramos ^{2,c}

Recibido: 30/09/2021 Aceptado: 29/11/2021 Publicado: 29/03/2022

Resumen

Las técnicas citogenéticas de biomonitorio permiten la detección temprana de la exposición a los agentes genotóxicos y el ensayo de intercambio de cromátidas hermanas (ICH) que se aplicó tuvo como objetivo evaluar estos efectos en linfocitos de sangre periférica del personal sanitario expuesto a medicamentos antineoplásicos en un Complejo Hospitalario de Lima. El grupo expuesto se subdividió de acuerdo con la cercanía a los preparados oncológicos en: contacto directo, intermedio y bajo, además se tuvo un grupo control. La información fue analizada en el programa estadístico IBM SPSS 25.0. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de intercambios en los grupos de personal sanitario con exposición directa e intermedia comparados con el grupo control ($P < 0.05$), el análisis comparativo entre el personal con exposición baja y el grupo control no evidenció diferencias significativas. Estos hallazgos permiten evidenciar mayor riesgo de genotoxicidad para el personal sanitario expuesto a medicamentos antineoplásicos.

Palabras clave: Intercambio de cromátidas hermanas; antineoplásicos; riesgo laboral; personal sanitario; genotoxicidad.

Abstract

Cytogenetic biomonitoring techniques allow early detection of exposure to genotoxic agents and the sister chromatid exchange assay (SCE) that was applied aimed to evaluate these effects in peripheral blood lymphocytes of health personnel exposed to antineoplastic drugs in a Hospital Complex of Lima. The exposed group was subdivided according to the proximity to the oncological preparations in: direct, intermediate and low contact, in addition there was a control group. The information was analyzed in the statistical program IBM SPSS 25.0. Statistically significant differences were found in the frequencies of exchanges in the groups of health personnel with direct and intermediate exposure compared to the control group ($P < 0.05$), the comparative analysis between personnel with leave and the control group did not show significant differences. These findings allow evidence of a higher risk of genotoxicity for health personnel exposed to antineoplastic drugs.

Keywords: sister chromatid exchange; antineoplastic drugs; occupational risk; healthcare personnel; genotoxicity.

1 Complejo Hospitalario Luis Nicasio Sáenz, Policía Nacional del Perú, Lima, Perú.

2 Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima, Perú.

a Autor para correspondencia: fredy.cruz@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-6728>

b E-mail: linostrozar@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8038-0730>

c E-mail: jcordovar1@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-6585>

Citar como:

Cruz-Bueza F., Inostroza-Ruiz, L. y Córdova-Ramos, J. (2021). Intercambio de cromátidas hermanas en personal sanitario expuesto a medicamentos antineoplásicos en un complejo hospitalario de Lima. *Ciencia e Investigación* 2021 24(2):15-20. doi: <https://doi.org/10.15381/ci.v24i2.22521>

INTRODUCCIÓN

Desde hace algunas décadas se muestra preocupación por la contaminación de las áreas de trabajo por medicamentos antineoplásicos, a pesar de implementar mejoras en las políticas de seguridad, incluso cuando se siguen tales recomendaciones, se ha demostrado que aún existen riesgos de exposición para el personal sanitario^{1,2}. Por su naturaleza, los medicamentos antineoplásicos no son selectivos en su acción, muestran efectos tanto en células cancerosas como no cancerosas; la fuente común de exposición es a través del aire de las áreas de trabajo, se evidencia su absorción a través de piel y mucosas en el hallazgo de estos medicamentos o sus metabolitos en muestras de material biológico del personal sanitario³. Los estudios de la Organización de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA), documentan la posibilidad de sufrir resultados adversos, clínicamente significativos, en trabajadores expuestos y según el Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), los medicamentos antineoplásicos, han demostrado ser mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos⁴.

La monitorización biológica del personal sanitario expuesto a medicamentos antineoplásicos es un recurso valioso para evidenciar efectos genotóxicos y se han utilizado para el control del personal de salud que los manipula⁵. El ensayo de ICH es un método bien conocido y de utilidad para valorar el efecto de diversos agentes químicos y evalúa el daño del ADN a través de la observación de la cromatina; durante la replicación del ADN, dos cromátidas hermanas se rompen y se unen entre sí, intercambiando físicamente regiones de cadenas parentales en los cromosomas duplicados, es decir, detecta macro daños de cromosomas que son visibles en el microscopio óptico⁶. El cuerpo humano es afectado con miles de lesiones en su ADN, que pueden bloquear la replicación y la transcripción del genoma y, si no se reparan o se reparan incorrectamente, podría conducir a mutaciones o aberraciones genómicas de mayor escala; complicaciones de la salud, como infertilidad, cáncer y defectos hereditarios⁷.

En nuestro medio, no se han realizado estudios en linfocitos humanos que evidencien efectos genotóxicos de la exposición ocupacional a medicamentos antineoplásicos y la presente investigación pretende contribuir con la literatura científica relacionada⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio analítico observacional, transversal con grupo control, aprobado por el Comité de Ética de la Dirección de Sanidad Policial de la Policía Nacional del Perú; los participantes respondieron un cuestionario que contenía información sobre datos demográficos, historial médico, estilo de vida e información laboral y otorgaron su consentimiento informado antes del inicio del estudio citogenético.

Personal sanitario voluntario

El grupo problema estuvo constituido por nueve personas ocupacionalmente expuestas a medicamentos

antineoplásicos divididos en tres subgrupos de tres personas cada uno, Grupo 1: exposición directa, constituido por personal que se encarga de la preparación de las mezclas oncológicas, Grupo 2: exposición intermedia, que son los encargados de la administración de los preparados oncológicos, Grupo 3: exposición baja, que corresponde a personal auxiliar de apoyo que labora en el área de quimioterapia.

El grupo control estuvo conformado por nueve personas de diferente servicio hospitalario, no expuestas a medicamentos antineoplásicos, fueron pareados por edad y sexo, la inclusión en la población de estudio consideró al personal sanitario con un tiempo de exposición mínimo de 2 años laborando en el Servicio de Quimioterapia del Complejo Hospitalario Luis N. Sáenz de la Policía Nacional del Perú, adultos sanos que no consumieron alcohol ni drogas ilícitas; se excluyó del estudio a las personas que estuvieron expuestas a radiación ionizante o tratamiento médico durante el último mes, todos los voluntarios contribuyeron con la donación de 4 mL de sangre venosa para el estudio.

Análisis citogenético

Las muestras de sangre venosa fueron procesadas en similares condiciones dentro de las dos horas posteriores a la extracción de muestra, las lecturas de ICH se realizaron en metafase utilizando métodos de cultivo celular estándar⁹.

Cultivos celulares

Se colocó 5 mL del medio RPMI, 0,20 mL de fitohe-maglutinina y 0,5 mL de sangre heparinizada, se añadió 5-bromodesoxiuridina (BrdU), luego se incubó a 37 °C durante 72 horas en oscuridad para evitar fotólisis, con la finalidad que el BrdU se incorpore en las cadenas de ADN¹⁰.

Preparación cromosómica/citológica

La división celular se detuvo añadiendo 100 µL de colchicina (1 µg/mL), 60 min antes de las 72 horas de incubación. Las células se incubaron a 37 °C durante 25 min con solución hipotónica de cloruro de potasio, al término, se agregaron 4 gotas de Carnoy (etanol:ácido acético; 3:1), se homogenizó por inversión y refrigeró a 4 °C por 30 min, se realizaron 2 lavados consecutivos con Carnoy, finalmente se dejó secar al medio ambiente⁹.

Tinción y lectura de intercambio de cromátidas hermanas

Se adicionaron 8 gotas de Hoechst 33258 sobre la superficie que contiene la preparación citológica, luego de 20 minutos se enjuagó con agua destilada y se dejó secar, se expuso la lámina a radiación ultravioleta de 254nm por 30 minutos, se lavó con agua destilada, dejamos secar y coloreamos con Giemsa 3% buffer fosfato pH 6.8 por 6 minutos. Se analizaron 30 metafases durante la segunda división celular y para considerarlo como un intercambio se evidenció la tinción diferencial de las cromátidas hermanas y contabilizamos cada sitio de ruptura^{10,11}.

Análisis estadístico

El análisis consistió en la construcción de tablas de distribución de frecuencias, cálculo de medias, desviación estándar y comparaciones entre los grupos de trabajo para determinar asociación entre exposición ocupacional a medicamentos antineoplásicos y los hallazgos citogenéticos. La aplicación de la prueba de Shapiro-Wilk evidenció que los datos no poseían distribución normal, luego se aplicó procedimientos no paramétricos, la prueba U de Mann-Whitney que sirvió para la comparación de grupos; se aplicó el programa estadístico IBM SPSS 25.0 y fue considerado estadísticamente significativo cuando se obtuvo una ($P < 0.05$).

RESULTADOS

Información se muestra en la Tabla 1, Figuras 1-3.

DISCUSIÓN

La genotoxicidad de los medicamentos antineoplásicos ha sido ampliamente estudiada y en la presente investigación, este efecto se determinó mediante el ensayo

citogenético de ICH; las características generales de los participantes en cada grupo de trabajo se muestran en la tabla 1, se tuvo en consideración ciertos aspectos sociodemográficos que podrían afectar los resultados tales como edad y sexo, al excluir estos factores, quedaría como principal contribuyente de genotoxicidad el efecto de la exposición ocupacional a medicamentos antineoplásicos¹².

Para estudiar a los linfocitos fue necesaria una población de células en proliferación activa, que proporcione un número adecuado de metafases y cromátidas hermanas teñidas de manera diferencial^{9,17}. El recuento de ICH en el personal sanitario con exposición directa, intermedia y baja a medicamentos antineoplásicos, así como el grupo control se observan en la figura 1, donde se evidencia diferencias significativas en los grupos de exposición directa ($P = 0.001$) e intermedia ($P = 0.009$), comparado con el grupo control, estos efectos de exposición a medicamentos antineoplásicos dependen de su carácter carcinogénico intrínseco; la concentración, duración de la exposición y factores como susceptibilidad

Tabla 1. Distribución de participantes en el estudio de intercambio de cromátidas hermanas. Servicio de Quimioterapia del CH. Luis N. Sáenz de la PNP.

Grupos de estudio	G1	G2	G3	GC
Número de personas	3	3	3	9
Edad promedio (años)	41 ^α	42.3 ^α	40 ^α	39.6
Rango de edad	35-45	38-45	38-44	32-50
Tiempo de exposición (años)	3.2 ^β	3.4 ^β	3.1 ^β	0

G1: exposición directa G2: exposición intermedia G3: exposición baja GC: grupo control

Significancia estadística prueba U de Mann-Whitney. Frecuencia de ICH vs G1: $P = 0.001$, G2: $P = 0.009$, G3: $P = 0.258$

α : $P < 0.05$

β : $P < 0.05$

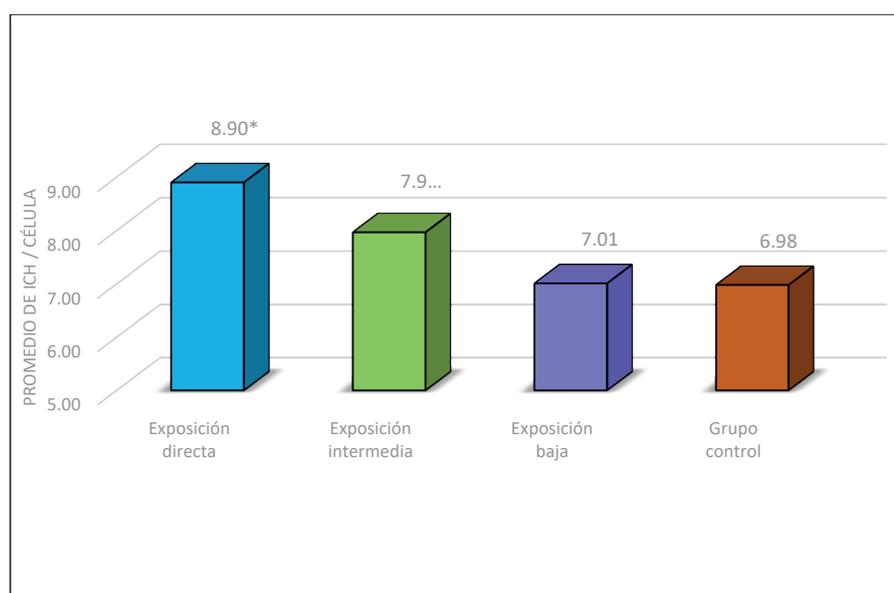


Figura 1. Valores promedio de intercambio de cromátidas hermanas hallados en los trabajadores expuestos en forma directa (n=3), intermedia (n=3) y baja (n=3) a medicamentos antineoplásicos y el grupo control (n=9). Servicio de Quimioterapia del CH. Luis N. Sáenz de la PNP.
* $P < 0.05$

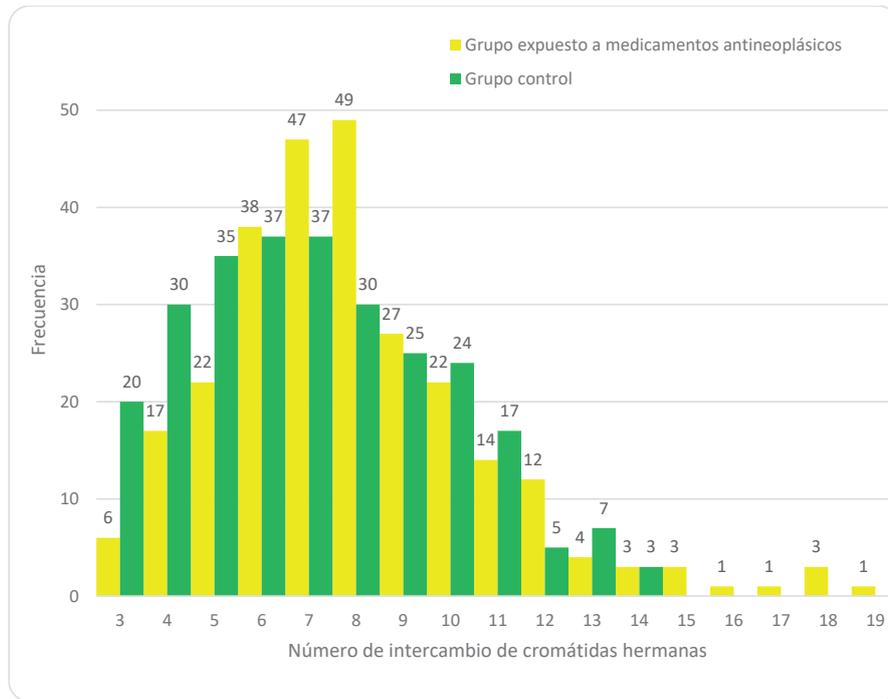


Figura 2. Distribución de la frecuencia del número de ICH en todas las células estudiadas (n=540) para el total de personas expuestas a medicamentos antineoplásicos y el grupo control. Servicio de Quimioterapia del CH. Luis N. Sáenz de la PNP.

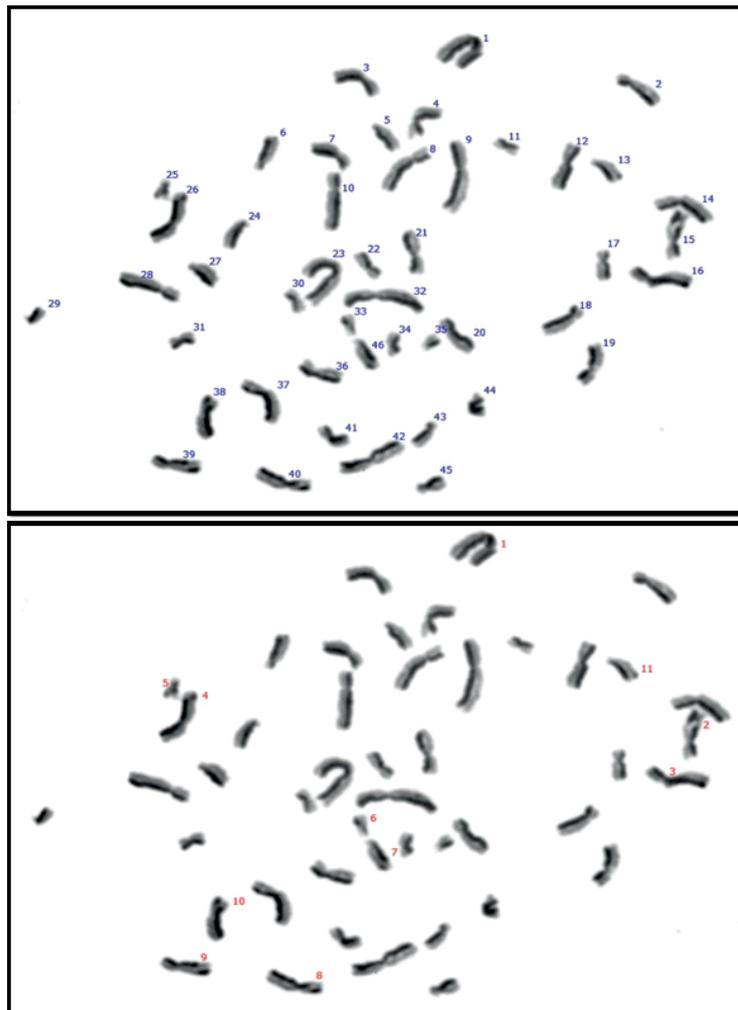


Figura 3. Metafase de segunda división celular. A. Conteo total de cromosomas humanos. B. Conteo diferencial de ICH de un trabajador expuesto de forma directa a medicamentos antineoplásicos. Servicio de Quimioterapia del CH. Luis N. Sáenz de la PNP.

individual y variabilidad en la reparación del ADN los mismos que podrían influir en el resultado de los estudios de biomonitorio^{13,14}. Al realizar las comparaciones entre el personal auxiliar de apoyo (exposición baja) y el grupo control, no se hallaron diferencias significativas ($P = 0,258$), podríamos atribuir estos resultados a que, si bien este personal está presente en el área de trabajo durante el proceso de administración de quimioterapias, este personal no manipula las mezclas oncológicas¹⁵.

La figura 2 muestra la frecuencia del número de ICH para el total de personas del grupo problema comparados con el grupo control, se observa que los valores más altos (16, 17, 18 y 19 intercambios) pertenecen al grupo de personas expuestas a medicamentos antineoplásicos. A pesar que los datos de estudios citogenéticos algunas veces son contradictorios, nuestros resultados son similares a lo obtenido por otros autores que evidencian incremento en la frecuencia de ICH en personal sanitario que manipula medicamentos antineoplásicos^{6,16,17}. Este daño al ADN podría ocasionar la transformación de protooncogenes en oncogenes, la inactivación de genes supresores de tumor y afectar el sistema de reparación de ADN; la modificación de alguno de estos eventos podría causar crecimiento celular descontrolado¹⁸. El mecanismo biológico de la formación de ICH aún no está determinado y si bien la relación entre el aumento de la frecuencia de ICH con el riesgo de padecer cáncer no es posible de establecer, es importante conocer estas variaciones para poder monitorizar al personal expuesto a estos agentes^{19,20}.

En la figura 3 se observa la tinción diferencial de cromátidas hermanas, de un trabajador expuesto de forma directa a medicamentos antineoplásicos, se evidencia 11 intercambios; éstos son eventos espontáneos, asociados con errores de replicación del ADN, con estimaciones que muestran valores de 3 a 4 intercambios por célula normalmente, el ensayo de ICH se ha utilizado ampliamente en entornos ocupacionales por su capacidad de detectar efectos genotóxicos; parece ser una medida de protección adecuada para garantizar seguridad laboral en el personal sanitario expuesto^{15,19,21}.

Si bien se han emitido normas para mejorar los estándares de seguridad y proteger a los trabajadores de la salud en la preparación de medicamentos antineoplásicos, no todos los establecimientos y profesionales sanitarios cumplen con estas recomendaciones, por otro lado, incluso cuando se cuente con personal calificado y se cumpla con las normas de correcta manipulación de medicamentos antineoplásicos aún se siguen presentando contaminación accidental en el transporte, preparación, administración y eliminación, hecho que incrementa el riesgo de genotoxicidad por exposición a medicamentos antineoplásicos^{5,16,18,22}.

CONCLUSIONES

Las comparaciones de la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas muestran que entre el grupo control y los grupos de exposición directa e intermedia a medicamentos antineoplásicos fueron estadísticamente

significativos; mientras que con el grupo de exposición baja no se hallaron diferencias, demostrándose daño citogenético en linfocitos de sangre periférica con relación a la intensidad de exposición a medicamentos antineoplásicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, Bonfiglioli R, Villarini M, Appolloni M, et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. *Int Arch Occup Environ Health* 2015, 8(6):683-95. [citado el 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00420-014-0993-y>
- Tompa A, Biró A, Jakab M. Genotoxic monitoring of nurses handling cytotoxic drugs. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing* 2016, 3(4):365-369. [citado el 4 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.apjon.org/text.asp?2016/3/4/365/196484>
- Lancharro PM, De Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, González JD. Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos en el personal sanitario: una revisión de la literatura reciente. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* 2016, 40(6): 604-21. [citado el 14 de diciembre de 2020]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v40n6/es_12revision01.pdf.
- Chauchat L, Tanguay C, Caron NJ, Gagné S, Labrèche F, Bussières JF. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2019, 25(5):1089-1098. [citado el 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1078155218773862>
- Pałaszewska-Tkacz A, Czerczak S, Konieczko K, Kupczewska-Dobecka M. Cytostatics as hazardous chemicals in healthcare workers' environment. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. Nofer Institute of Occupational Medicine 2019, 32(2):141-159. [citado el 3 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30896680>.
- Mahmoodi M, Soleyman-Jahi S, Zendehelel K, Mozdarani H, Azimi C, Farzanfar F, et al. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. *Drug and chemical Toxicology* 2017, 40(2):235-240 [citado el 4 de febrero de 2021]. Doi: <https://doi.org/10.1080/01480545.2016.1209678>
- Mahata J, Basu A, Ghoshal S, Sarkar JN, Roy AK, Poddar G, et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2003, 534(1-2):133-143 [citado el 10 de febrero de 2021]. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(02\)00255-3](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(02)00255-3).
- Savchenko YA, Minina VI, Bakanova ML, Glushkov A. Genotoxic and carcinogenic effects of industrial factors in coal mining and coal-processing industry (Review). *Russ J Genet* 2019, 55(6):681-91. [citado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1134/S1022795419060140>
- German J, Alhadeff B. Analysis of Sister Chromatid Exchanges. *Current Protocols in Human Genetics* 2001, 2: 8.6.1-8.6.10. [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0806s02>
- Velali E, Papachristou E, Pantazaki A, Choli-Papadopoulou T, Argyrou N, Tsourouktsoglou T, et al. Cytotoxicity and genotoxicity induced in vitro by solvent extractable organic matter

- of size segregated urban particulate matter. *Environ Poll* 2016, 218:1350-1362. [citado el 29 de abril de 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.09.001>
11. Wong C, Lee B, Yuen K. Epigenetic regulation of centromere function. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020, 77:2899-2917. [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03460-8>
 12. Donbak L, Kasan E, Kayraldiz A, Istifli E. Genotoxic Risk Assessment of Cleaning Workers. *Libyan J Med Sci* 2019, 3(4):131-135. [citado el 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ljmsonline.com/text.asp?2019/3/4/131/274101>
 13. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutation Research* 2016, 770:35-45. [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.05.001>
 14. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramic S, Pavlica V, et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: A multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health* 2009, 212(4):414-31. [citado el 16 de enero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.10.001>
 15. Rekhadevi P, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 2007, 22(6):395-401. [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/mutage/gem032>
 16. Gianfredi V, Salvatori T, Nucci D, Villarini M, Moretti M. Genotoxic risk in nurses handling antineoplastic drugs: systematic review of literature and meta-analysis. *Recenti progressi in medicina* 2017, 108(12): 511-520. [citado el 10 de junio de 2021]. Disponible en : <https://doi.org/10.1701/2829.28583>
 17. Baker E, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy. American Society of Health-Systems Pharmacy* 1996, 53(22):2713-2723. [citado el 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajhp/53.22.2713>.
 18. Karakoc M, Taskoylu B. Occupational exposure reducing remedies in oncology units. *EJMO* 2019, 3(2):108-111. [citado el 4 de febrero de 2021]. Doi: <https://doi.org/10.14744/ejmo.2019.13685>
 19. Mourelatos D. Sister chromatid exchange assay as a predictor of tumor chemoresponse. *Mutation Research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis* 2016, 803-804:1-12. [citado el 120 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.03.011>
 20. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *Journal of oncology Pharmacy Practitioners* 2011, 17(1):29-38. [citado el 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1078155210380485>
 21. Wilson D, Thompson L. Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2007, 616: 11-23. [citado el 14 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.11.017>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Auofinanciado.