



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

MEDICAMENTOS DE RIESGO EN EL ÁMBITO OCUPACIONAL

Profesor Supervisor:
Q.F. María Teresa Andonaegui.
Departamento de Ciencias y
Tecnología Farmacéuticas.
Universidad de Chile.

Director Práctica:
Dra.Q.F. Helen Rosenbluth.
Subdepartamento de Registros.
Departamento de Control Nacional.
Instituto de Salud Pública de Chile.

UNIDAD DE PRÁCTICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE

CAMILA FRANCISCA SILVA ALVARADO

Santiago, Chile 2005

RESUMEN

Con el propósito de realizar un aporte al ámbito de la salud ocupacional, se realizó el siguiente trabajo gracias a la inquietud por parte del Subdepartamento de Registro del Instituto de Salud Pública de Chile de identificar aquellos medicamentos que representan un riesgo importante para quienes se encuentren continuamente en contacto con ellos, ya sea durante los procesos de elaboración o durante su manipulación.

Primeramente se identificaron los criterios utilizados para la determinación de los medicamentos de riesgo, lo cual se realizó en base a lo definido por la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (American Society of Hospital Pharmacists).

Luego, en base a diferentes fuentes bibliográficas provenientes de entidades internacionales tales como la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional del Depto. del Trabajo de E.E.U.U (OSHA), universidades de E.E.U.U. como Johns Hopkins University , Oklahoma University y otros, se realizó un listado de medicamentos de riesgo en el ámbito ocupacional. Conjuntamente, se realizó una ficha para determinados medicamentos con sus características de riesgo y, en la medida de lo posible, las vías de exposición ocupacional en base a diferentes fuentes bibliográficas, con el fin de generar una alerta acerca de los riesgos potenciales de la exposición.

Además, a modo de complementar la información reunida, se investigó acerca de algún parámetro de exposición ocupacional que sirviera como medida de control de la exposición a partículas de productos farmacéuticos generados durante los procesos de fabricación. Para lo anterior, se contactó con el Departamento de Ingeniería Ocupacional de la Asociación Chilena de Seguridad gracias a la intervención del Departamento de Salud Ocupacional del Instituto de Salud Pública.

INTRODUCCIÓN

El Instituto de Salud Pública de Chile, como institución pública, tiene el rol fundamental de servir al país como “laboratorio nacional de referencia” en las áreas de microbiología, inmunología, bromatología, farmacología y laboratorio clínico, para así contar con métodos estandarizados de diagnóstico, ejercer control de calidad a los productos farmacéuticos y cosméticos, tanto nacionales como importados y elaborar productos biológicos (vacunas y sueros)(1). Además debe servir de referencia en los ámbitos de salud ocupacional y contaminación ambiental(1). Esta misión, que ha continuado a lo largo de nuestra historia desde 1892, se ha reforzado con logros importantes en lo que se refiere a producción farmacéutica y la incorporación de nuevos conceptos del mundo laboral en la salud pública. Es por ello, que en 1968, el instituto se transforma en uno de los principales artífices de la Ley N° 16.744 sobre Accidentes del Trabajo y Enfermedades Profesionales.

En relación al ámbito de la salud ocupacional, el presente trabajo surge de la inquietud por parte del Subdepartamento de Registro del Instituto de Salud Pública de determinar qué tipo de medicamentos representan un mayor riesgo para aquellos trabajadores que pudieren tener un mayor contacto con medicamentos durante la fabricación o manipulación de éstos.

Sabemos que el uso de medicamentos representa uno de los más grandes beneficios para el tratamiento de enfermedades. Sin embargo, pese a sus beneficiosos efectos terapéuticos, todos poseen efectos laterales indeseables. Tales efectos no sólo afectan a pacientes tratados con medicamentos sino que además pueden afectar a trabajadores del área de la salud, quienes están constantemente en contacto con medicamentos ya sea durante la reconstitución de medicamentos pulverizados, dilución de formas concentradas, administración a pacientes, limpieza de los recintos o por contacto con residuos en forma de partículas presentes en las diferentes superficies de las áreas de trabajo (2). Así mismo ,se encuentran expuestos

aquellos trabajadores del sector de la industria farmacéutica quienes están en contacto con medicamentos durante los distintos procesos de manufactura. Podemos decir entonces, que los medicamentos representan un riesgo potencial para aquellas personas que de alguna manera se encuentran expuestas a ellos durante sus jornadas laborales.

El término medicamento o droga de riesgo fue usado por primera vez por la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (American Society of Hospital Pharmacists) en 1990 y luego por otras entidades tales como la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional del Depto. del Trabajo de E.E.U.U (OSHA), universidades de E.E.U.U. como Johns Hopkins University , Oklahoma University y otros.

En Chile los medicamentos antineoplásicos son considerados de riesgo en el ámbito ocupacional, por lo que existe la Norma General Técnica N° 25 para la manipulación de éstos en las farmacias de hospitales (Resolución exenta N° 562 de 1998, Ministerio de Salud). Sin embargo, existen otros medicamentos que igualmente representan un riesgo y no son considerados como tales. No obstante, aplicando normas adecuadas de trabajo, tales riesgos se ven minimizados de manera considerable.

Es importante, entonces, identificar aquellos medicamentos que representan un riesgo importante en el ámbito ocupacional, con el propósito de generar una alerta en cuanto a los riesgos potenciales de la exposición.

OBJETIVO GENERAL

Identificar medicamentos de riesgo en el ámbito ocupacional y reunir la información disponible con el propósito de realizar una alerta en cuanto a los riesgos potenciales de la exposición.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar medicamentos de riesgo en el ámbito ocupacional, en base a distintas fuentes de información.
- Identificar los criterios utilizados para la clasificación de riesgo de tales medicamentos.
- Confeccionar un listado de medicamentos de riesgo.
- Confeccionar una ficha para determinados medicamento que contenga las características de riesgo y las vías de exposición en el ámbito ocupacional.
- Identificar algún parámetro de control de exposición ocupacional.

METODOLOGÍA

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA MEDICAMENTOS

Se identificó el criterio de clasificación, utilizado para determinar si un medicamento debe ser considerado de riesgo en el ámbito ocupacional, en base a lo descrito en la siguiente fuente bibliográfica:

- American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *American Journal of Hospital Pharmacists*.1990;47:1033-1049.

LISTADO DE MEDICAMENTOS DE RIESGO

Se realizó un listado de medicamentos de riesgo en el ámbito ocupacional en base a las siguientes fuentes:

- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): ***Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings***, June 2004. [<http://www.cdc.gov/niosh>].
- U.S. Department of Labor, Occupational Safety & Health Administration (OSHA): ***OSHA Technical Manual; Section VI: Chapter 2*** [<http://www.osha.gov>].
- U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program: ***Report on Carcinogens, Tenth Edition***; December 2002. [<http://ehp.niehs.nih.gov>]
- Oklahoma University Health Sciences Center: ***Tulsa Laboratory Safety Manual*** [<http://www.ouhsc.edu>].

- Johns Hopkins University and Health System: **Hazardous Formulary Drugs** [<http://www.hopkinsmedicine.org>].

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Una vez realizado el listado de medicamentos de riesgo, se reunió información de determinados medicamentos (en base al criterio de clasificación de riesgo) abarcando distintos grupos farmacológicos, para así confeccionar una ficha que contenga las características de riesgo y las vías de exposición en el ámbito profesional. Tal información se obtuvo de distintas fuentes tales como:

- International Agency for Research on Cancer. IARC **Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans** [<http://monographs.iarc.fr>].
- U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program: **Report on Carcinogens, Tenth Edition**; December 2002. [<http://ehp.niehs.nih.gov>]
- American Society of Health-System Pharmacist: **American Hospital Formulary Service Drug Information**.
- Base de datos **National Library of Medicine**: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>].
- **Food and Drug Administration**: [<http://www.fda.gov>].
- Otros.

CONTROL DE EXPOSICIÓN

Por recomendación del Departamento de Salud Ocupacional del Instituto de Salud Pública, se acudió a la Asociación Chilena de Seguridad (ACHS) con el objeto de obtener información acerca de algún parámetro de exposición para productos farmacéuticos que se utilice en nuestro país. Se realizó una reunión con un Experto Profesional en Prevención de Riesgos del Departamento de Ingeniería Ocupacional de esa entidad, quien proporcionó información oral y documentada útil para el mencionado propósito.

RESULTADOS

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA MEDICAMENTOS

Según The American Society of Hospital Pharmacists (3) , un medicamento se considera de riesgo si presenta una o varias de las siguientes características:

- **Carcinogenicidad** en animales de experimentación, pacientes tratados o ambos.
- **Teratogenicidad** o **daño reproductivo** en animales de experimentación o en pacientes tratados.
- **Genotoxicidad** (mutagenicidad o clastogenicidad) en sistemas de test a corto plazo.
- **Toxicidad a bajas dosis** en algún órgano, en animales de experimentación o en pacientes tratados.

Hoy son conocidos los efectos carcinogénicos y teratogénicos de varios agentes antineoplásicos a dosis terapéuticas. También se han reportado las propiedades mutagénicas de algunos inmunosupresores y agentes antivirales. Sin embargo no están bien determinados los efectos a largo plazo (cáncer, efectos en la fertilidad y daño en algún órgano) de la exposición continuada de pequeñas cantidades de estos medicamentos.

LISTADO DE MEDICAMENTOS DE RIESGO

La lista de medicamentos de riesgo está basada en las fuentes indicadas en la parte superior de la tabla 1. Cada fuente contiene determinados medicamentos, los que se indican, para cada caso, con un visto.

Tabla 1

Medicamento	NIOSH	OSHA	J.H. University	Oklahoma University	10 th Report Carcinogens
Antineoplásicos					
Aldesleukina	✓			✓	
Alemtuzumab*	✓			✓	
Altretamina	✓	✓	✓	✓	
Aminoglutetimida		✓	✓	✓	
Amsacrina	✓			✓	
Asparaginasa*	✓	✓	✓	✓	
Azacitidina	✓			✓	✓
Bexaroteno	✓		✓	✓	
Cladribina*	✓		✓	✓	
Clorozotocina*		✓	✓	✓	✓
Denileukina*	✓			✓	
Docetaxel	✓		✓	✓	
Estramustina	✓	✓	✓	✓	
Estreptoizotocina	✓	✓	✓	✓	✓
Etoposido	✓	✓	✓	✓	
Floxuridina*	✓	✓	✓	✓	
Fulvestrant*	✓		✓	✓	
Gemtuzumab	✓			✓	
Goserelina	✓		✓	✓	

	NIOSH	OSHA	J.H. University	Oklahoma University	10 th Report Carcinogens
Hidroxiurea*	✓	✓	✓	✓	
Ibritumomab Tiuxetan*	✓			✓	
Imatinib mesilato	✓			✓	
Irinotecan	✓		✓	✓	
Letrozol	✓			✓	
Leuprolida*	✓	✓	✓	✓	
Mecloretamina*	✓	✓	✓	✓	
Megestrol	✓	✓	✓	✓	
Mitotano*	✓	✓	✓	✓	
Paclitaxel	✓		✓	✓	
Pegaspargasa*	✓		✓	✓	
Pentostatina*	✓		✓	✓	
Pipobroman*	✓	✓	✓	✓	
Piritrexima*	✓				
Prednimustina	✓				
Rituximab			✓	✓	
Topotecan	✓		✓	✓	
Tositumomab*	✓				
Trastuzumab*				✓	
Trióxido de Arsénico*	✓		✓	✓	✓
Triptolerina	✓				
Antineoplásicos Alcaloides					
Teniposido	✓		✓	✓	

	NIOSH	OSHA	J.H. University	Oklahoma University	10 th Report Carcinogens
Vinblastina	✓	✓	✓	✓	
Vincristina	✓	✓	✓	✓	
Vindestina	✓			✓	
Vinorelbina	✓		✓	✓	
Antineoplásicos Alquilantes					
Busulfan	✓	✓	✓	✓	
Carboplatino	✓	✓	✓	✓	
Carmustina	✓	✓	✓	✓	
Clorambucil	✓	✓	✓	✓	✓
Ciclofosfamida	✓	✓	✓	✓	✓
Cisplatino	✓	✓	✓	✓	✓
Dacarbacina	✓	✓	✓	✓	✓
Ifosfamida	✓	✓	✓	✓	
Lomustina	✓	✓	✓	✓	
Melfalan	✓	✓	✓	✓	✓
Oxaliplatino	✓			✓	
Perfosfamida*	✓				
Procarbazina	✓	✓	✓	✓	✓
Temozolomida	✓			✓	
Tiotepa	✓	✓	✓	✓	✓
Antineoplásicos Antiandrógenos					
Flutamida	✓	✓	✓	✓	
Nilutamida	✓			✓	

	NIOSH	OSHA	J.H. University	Oklahoma University	10 th Report Carcinogens
Antineoplásicos					
Antibióticos					
Bleomicina	✓	✓	✓	✓	
Dactinomicina	✓	✓	✓	✓	
Daunorubicina	✓	✓	✓	✓	
Doxorubicina	✓	✓	✓	✓	✓
Epirubicina	✓		✓	✓	
Idarubicina	✓	✓	✓	✓	
Mitomocina	✓	✓	✓	✓	
Mitramicina*				✓	
Plicamicina*	✓	✓	✓	✓	
Valrubicina*	✓		✓	✓	
Antineoplásicos					
Antiestrogénicos					
Bicalutamida	✓			✓	
Exemestano	✓		✓	✓	
Tamoxifeno	✓	✓	✓	✓	✓
Toremifeno	✓			✓	
Antineoplásicos					
Antimetabolitos					
Anastrozol	✓			✓	
Capecitabina	✓		✓	✓	
Citarabina	✓	✓	✓	✓	
Gemcitabina	✓		✓	✓	
Mercaptopurina	✓	✓	✓	✓	
Metotrexato	✓	✓	✓	✓	
Mitoxatona	✓	✓	✓	✓	

	NIOSH	OSHA	J.H. University	Oklahoma University	10 th Report Carcinogens
Raltitrexed	✓				
Tioguanina	✓	✓	✓	✓	
Trimetrexato	✓				
5-Fluorouracilo	✓	✓	✓	✓	
Andrógenos					
Fluoximesterona	✓				
Metiltestosterona	✓				
Testolactona	✓	✓	✓	✓	
Testosterona	✓		✓		
Antiandrógenos					
Finasteride	✓				
Dutasteride	✓				
Antag. Hormona liberadora de LH					
Cetrolerix	✓				
Ganilerix*	✓				
Hormona Hipofisiaria					
Gonadotrofina corionica	✓				
Menotrofina	✓				
Inhibidor Gonadotrofina					
Nafalerina	✓	✓	✓	✓	
Estrógenos					
Dietilestilbestrol	✓	✓	✓	✓	
Dienestrol*	✓				

	NIOSH	OSHA	J.H. University	Oklahoma University	10 th Report Carcinogens
Estradiol	✓	✓	✓	✓	
Estropipato	✓				
Modulador Receptores de estrógenos					
Raloxifeno	✓				
Progestágenos					
Medroxiprogesterona	✓	✓	✓	✓	
Progesterona	✓				
Oxitócicos					
Ergonovina*	✓				
Dinoprostona	✓				
Mifepristona*	✓				
Oxitocina	✓				
Antibióticos					
Cloramfenicol	✓	✓	✓	✓	✓
Antiprotozoarios					
Pentamidina	✓		✓		
Antigotosos					
Colchicina	✓				
Inmunomoduladores					
Leflunomida	✓				
Levamisol		✓	✓	✓	
Inmunosupresores					
Azatioprina	✓	✓	✓	✓	✓
Ciclosporina	✓	✓	✓	✓	✓

	NIOSH	OSHA	J.H. University	Oklahoma University	10 th Report Carcinogens
Micofenolato	✓				
Tacrolimus	✓				
Antivirales	✓				
Cidofovir*	✓	✓	✓	✓	
Interferon α 2a 2b	✓	✓	✓	✓	
Ganciclovir	✓				
Podofilo toxina	✓	✓	✓	✓	
Ribavirina	✓		✓		
Trifluridina	✓				
Valganciclovir	✓				
Vidarabina*	✓	✓	✓	✓	
Zidovudina (AZT)	✓	✓	✓	✓	
Agentes Membrana Mucosa y Piel					
Alitretinoína	✓		✓	✓	
Isotretinoína	✓	✓	✓		
Vacunas					
Bacilo Calmete Guerin (bcg)	✓		✓		

Los medicamentos indicados (*) no se encuentran registrados en Chile.

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Se confeccionaron fichas de determinados medicamentos abarcando distintos grupos terapéuticos. En tales fichas se indican las características de riesgo según el criterio de clasificación mencionado anteriormente. El contenido de cada ficha es el siguiente:

- Nombre del medicamento.
- Número Chemical Abstrac Service (CAS).
- Clasificación terapéutica.
- Clasificación de riesgo:
 1. Carcinogenicidad:
 - Datos en animales.
 - Datos en humanos.
 2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:
 - Datos en animales.
 - Datos en humanos.
 3. Genotoxicidad:
 - Datos experimentales.
 - Datos en humanos.
 4. Toxicidad a bajas dosis:
 - Datos en animales.
 - Datos en humanos.
- Exposición Ocupacional: En donde se indican las posibles vías de absorción del medicamento en el ámbito ocupacional.
- Vías de absorción (si es necesario): En caso de no haber encontrado información sobre las posibles vías de absorción en el ámbito ocupacional, se hizo mención a las vías de absorción

indicadas en los datos farmacocinéticos del medicamento en cuestión.

- Observaciones (si es necesario).
- Referencias.

A continuación se presentan tres fichas de medicamentos. La totalidad de las fichas están contenidas en el Anexo 1.

FICHA: **TAMOXIFENO**

CAS No: 10540-29-1

Clasificación Terapéutica : Modulador de receptores de estrógenos
Agente antineoplásico.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Existe evidencia de carcinogenicidad de tamoxifeno en animales de experimentación. En estudios en ratones, tamoxifeno administrado por vía oral aumenta la incidencia de tumor benigno de ovarios y tumor de próstata. En ratas, también administrado por vía oral, tamoxifeno produce lesiones hepáticas preneoplásicas y tumores hepáticos benignos o malignos¹.

Datos en Humanos: Existe evidencia de carcinogenicidad de tamoxifeno. El efecto potencial de tamoxifeno de incrementar el riesgo de cáncer endometrial se ha reportado en variados estudios bien controlados¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Tamoxifeno produce un efecto estrogénico en el crecimiento del tracto genital del feto en ratones. En ratas, dosis sobre 2 mg/Kg de peso al día, produce una osificación irregular en costillas del feto producto de la reducción del tamaño del útero de la madre¹.

Datos en Humanos: Tamoxifeno produce un efecto estrogénico en el crecimiento del tracto genital del feto en humanos¹.

Aunque no se han realizado estudios en humanos, se han reportado abortos espontáneos, nacimientos defectuosos, muertes fetales y sangramiento vaginal en mujeres tratadas con Tamoxifeno².

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Existe evidencia de un potencial genotóxico de tamoxifeno. Esto se basa en la formación de aductos de DNA en células hepáticas de roedores *in vivo* e *in vitro* y en sistemas microsomales de roedores y humanos; un efecto clastogénico en células humanas manipuladas genéticamente *in vitro* y en hígado de rata *in vivo*¹.

Se ha encontrado que tamoxifeno produce un aumento en los niveles de formación de micronúcleos en líneas de células linfoblastoides humanas *in vitro*³.

Datos en Humanos: Estudios preliminares indican que tamoxifeno no produce niveles detectables de aductos de DNA en hígado humano *in vivo* y en endometrio humano *in vivo* e *in vitro*¹.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: En estudios de exposición crónica en ratas, tamoxifeno induce atrofia del epitelio uterino. Además se observó toxicidad ocular incluyendo lipidosis de retina y cornea y un aumento en la incidencia de cataratas¹.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: La vía de absorción de tamoxifeno es la vía oral³.

La exposición a tamoxifeno puede ocurrir por inhalación o por ingestión⁴.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Vol. 66; 1996: 253.
2. US Pharmacopeial Convention; US Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI); Drug Information for the Health Care Professional 12th ed, V.IB; 1992:.2551.
3. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Base de Datos Drug Information Full Text (1965-2004). Desde el web de la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. (Consultado en Noviembre de 2004).
4. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.

FICHA: **CICLOSPORINA**

CAS No: 59865-13-3

Clasificación Terapéutica: Inmunosupresor.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Evidencia limitada en animales de experimentación². En estudios a largo plazo se observó desarrollo de linfomas en ratones hembras y adenomas hepatocelulares en ratones machos que recibieron 4mg/Kg de ciclosporina al día¹. En seguimientos de administración a largo plazo en ratas, se observó desarrollo de adenomas de células pancreáticas a dosis 0.01-0.16 veces la dosis de mantención para humanos. El desarrollo de adenomas hepatocelulares y pancreáticos en ratones y ratas parece no estar relacionado con las dosis¹.

Datos en Humanos: Evidencia suficiente. Numerosos reportes de caso describen desarrollo de linfoma y cáncer de piel en pacientes transplantados, pacientes con psoriasis y pacientes con artritis reumatoídea tratados con ciclosporina, ya sea sola o en combinación con otros inmunosupresores^{1,3}. Al parecer el riesgo de carcinogenicidad es dosis dependiente⁴.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Evidencia limitada. Esterilidad sólo a altas dosis en animales de experimentación, mortalidad fetal en animales de experimentación a dosis tóxicas (ratas y conejos)². Se observó toxicidad fetal en animales a dosis 0.8-5.4 veces la dosis de mantención en humanos¹. También hay estudios que indican un retardo en el crecimiento de conejos recién nacidos cuyas

madres fueron expuestas a ciclosporina vía subcutánea, a dosis de 20 mg/Kg dos veces por semana⁵.

Datos en Humanos: Evidencia limitada. En mujeres tratadas con ciclosporina durante el embarazo, se observaron nacimientos prematuros y un reducido peso neonatal¹. Sin embargo estudios indican que, a largo plazo ,no hay efectos adversos físicos, inmunológicos o de desarrollo neurológico, en niños nacidos de madres tratadas con ciclosporina durante el embarazo⁶.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: no hay evidencia en animales de experimentación

(mamíferos y bacterias)^{1,2,3}.

Hay evidencia de mutación en linfocitos humanos *in vitro* ^{1,2}.

Datos en Humanos: Evidencia limitada de mutagenicidad. Se ha reportado un aumento en la incidencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos de riñones de pacientes transplantados^{2,3}.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible. Sin embargo, las referencias consultadas indican un aumento del riesgo mientras mayor es la dosis de exposición.

Exposición Ocupacional: La vía de absorción es oral y parenteral. Puede ocurrir durante la formulación, empaquetamiento de las soluciones y durante la administración por parte de profesionales de la salud³.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Base de Datos Drug Information Full Text (1965-2004). Desde el web de la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. (Consultado en Noviembre de 2004).
2. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1990, vol 50: 77.
3. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.
4. Ryffel, B. The carcinogenicity of Ciclosporin. *Toxicology* 1992; 73: 1-22.
5. Stein H.M., Blount L. The effect of prenatal cyclosporine on fetal rabbit growth and the myocardial beta adrenergic receptor-cyclic AMP pathway. *Pediatric Research* 1995; 37(4 Pt 2):80A.
6. Rieder MJ., M^cLean J.L., Morrison C., Mitchell B., Lazarovits A.I., Muirhead N. Long-term follow-up of children with utero exposure to immunosuppressives. *Teratology* 1997; 55(1):102.

FICHA: **PENTAMIDINA**

CAS No: 100-33-4

Clasificación Terapéutica : Antiprotozoario.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: En estudios en conejos, pentamidina vía parenteral a dosis mayores que aquellas que pueden pasar a la circulación sanguínea por absorción vía inhalación en humanos, demostró un incremento en los abortos y defectos óseos en los fetos¹.

Datos en Humanos: No se han realizado estudios en humanos. No es conocido un efecto dañino al feto al administrar pentamidina a mujeres embarazadas. Se han reportado abortos espontáneos en mujeres bajo terapia con pentamidina vía inhalación, pero no está establecido si existe una relación causal².

En base a datos en animales, derivándose a dosis referencia intravenosa de teratogenicidad y embrioletalidad, la dosis de referencia teratogénica es de 4 mcg/Kg de peso al día. La dosis de referencia embrioletal es de 0.08 mcg/Kg de peso al día³.

No se sabe si pentamidina produce efectos dañinos para la fertilidad².

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: En estudios *in vitro*, se une al DNA sin producir mutagenicidad, tiene un leve efecto sobre DNA mitocondrial¹.

Pentamidina es negativo en el test de mutagenicidad microbiana y test de Ames^{4,5}.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible

Datos en Humanos: Los efectos adversos reportados por contacto con pentamidina aerosolizada están referidos en la parte correspondiente a exposición ocupacional.

Exposición Ocupacional: En reportes de dos instituciones de salud, y en base a las concentraciones urinarias de pentamidina encontradas en trabajadoras de salud expuestas a pentamidina aerosolizada, las dosis máximas de pentamidina (equivalentes a dosis intravenosa) a las cuales tales trabajadoras estuvieron expuestas, fueron mayores que la dosis de referencia embrioletal y cercanas a la dosis de referencia teratogénica³.

Los efectos adversos reportados por personal de salud expuestos a pentamidina aerosolizada incluyen irritación, parestesia perinasal y perioral, sensación de sabor amargo, rinitis, acortamiento de la respiración, tos, bronco espasmo, asma, fatiga y dolor de cabeza².

En un estudio de exposición ocupacional, se ha estimado que la cantidad de pentamidina aerosolizada que potencialmente sería depositada en los pulmones, luego de la exposición ocupacional,

es de 22 ng en un día de trabajo de 8 horas o 4.9 ng en un año de 225 días de trabajo, asumiendo una exposición continua durante un período de 8 horas. Según lo anterior, la cantidad depositada en los pulmones es baja, además, la baja absorción sistémica desde los pulmones estaría minimizando el riesgo. Sin embargo, queda establecido un potencial riesgo de toxicidad extrapulmonar².

Vías de absorción: En base a datos farmacocinéticos, las vías de absorción de pentamidina son las vías intramuscular e intravenosa. Luego de la administración de pentamidina vía inhalación oral, la concentración alcanzada en el fluido bronco alveolar, es más alta (5-10 veces) que la obtenida por vía intravenosa. Sin embargo, la acumulación sistémica es mínima luego de la administración de pentamidina vía inhalación².

Referencias

1. U.S. National Library of Medicine- National Institutes of Health. Pentamidine (Inhalation). [[http:// www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo)] (Consultado en Octubre de 2004).
2. Pentamidine Isethionate. Monograph- pentamidine Isethionate. [<http://www.medscape.com/druginfo>] (Consultado en Octubre de 2004).
3. Ito S, Koren G. Estimation of fetal risk from aerosolized pentamidine in pregnant healthcare workers. *Chest* 1994 Nov; 106 (5): 1460-2.

4. Connor TH, Trizna Z. Pentamidine isethionate is negative in tests for microbial mutagenicity and chromosomal breakage in vitro. *Toxicology Letters* 1992 Oct;63 (1): 69-74.

5. Stauffert I, Paulini H, Steinmann U, Sippel H, Estler CJ. Investigations on mutagenicity and genotoxicity of pentamidine and some related trypanocidal diamidines. *Mutation research* 1990 Oct;245 (2): 93-98.

CONTROL DE EXPOSICIÓN

Todos los medicamentos poseen efectos secundarios y por lo tanto son potencialmente nocivos y representan un riesgo para los trabajadores expuestos a ellos. Pese a ello, en Chile no se considera a este tipo de productos en forma particular, ya que para su medición normalmente se aplica el valor establecido para polvos no clasificados, lo que no guarda relación con las características del agente de riesgo involucrado (4). Por lo tanto, es necesario establecer niveles referenciales de exposición que consideren los posibles efectos fisiológicos asociados al agente (4).

Existe un parámetro denominado concentración límite de exposición ECL (exposure control limit), cuyo objetivo es establecer un límite de referencia respecto del grado de exposición a productos farmacéuticos. Este parámetro está basado en el nivel o dosis sin efecto observable NOEL (no observable effect level) y considera datos farmacocinéticos de los medicamentos (5).

La expresión de la concentración límite de exposición ECL es la siguiente:

Ecuación1

$$\text{ECL (mg/m}^3\text{)} = \frac{\text{NOEL(mg/Kg/día)} * \text{W (Kg)} * \alpha * f}{\text{V (m}^3\text{/día)} * \text{S (día)}}$$

Donde:

NOEL : Nivel o dosis sin efecto observable.

W : Peso de la persona, 70 Kg hombres y 60 Kg mujeres.

α : Porcentaje de absorción del producto.

f : Factor de seguridad, en humanos es 1/10.

V : Volumen de aire respirado en un día de 8 hrs., 10 m^3 .

S : Tiempo necesario para alcanzar el estado (concentración) estacionario en el plasma.

El NOEL está derivado de estudios pre-clínicos y se basa en estudios en animales (especies más sensibles) o en datos experimentales en humanos. Los efectos considerados en el NOEL son el efecto terapéutico de la droga o uno o más efectos adversos clínicamente reconocidos (5).

Aspectos a considerar en el uso del ECL :

- La principal vía de exposición considerada es la inhalación. Sin embargo, se asume que la absorción por inhalación es equivalente a la absorción seguida de la administración por vía oral (5).
- También se asume una absorción del 100% ($\alpha = 1$) de un nivel atmosférico conocido o del NOEL (5).
- No se considera la ingestión por contaminación de manos o alimentos (5).
- No se consideran el contacto dérmico y ocular (5).
- El NOEL se divide por el factor de seguridad f ($f = 10$).
- El factor de seguridad en humanos es 10, explicando la variabilidad interindividual, ya que considera que una proporción de la población es 10 veces más sensible a un agente que una persona promedio. Sin embargo, se puede utilizar un factor de seguridad mayor a 10 cuando el NOEL no está determinado y es usada la menor dosis con efecto observable; un factor de seguridad entre 100 y 1000 cuando los datos de riesgo son inconclusos en humanos y animales; y un factor de seguridad mucho mayor en compuestos carcinogénicos y/o teratogénicos (5).

- Para el cálculo del tiempo necesario en alcanzar el estado estacionario en el plasma S, se hace una simulación en donde se asume una exposición continuada y una absorción del 100% de una cantidad equivalente al NOEL, por un período de 8 horas en cada uno de los días laborales de la semana.(5).

Debido a que el ECL debe ser evaluado en función del tiempo que realmente el trabajador está expuesto, se debe utilizar un factor de corrección que esté en función de la jornada real de trabajo y de la velocidad de eliminación del agente. Para lo anterior, se utiliza un factor de corrección f_0 cuya expresión es la siguiente (6):

Ecuación 2

$$f_0 = \frac{(1 - e^{-8K}) (1 - e^{-144K}) (1 - e^{-8400K})}{(1 - e^{-Kh}) (1 - e^{-24Kd}) (1 - e^{-168Kw})}$$

Donde:

K : constante de velocidad de eliminación.

h : longitud diaria de la exposición.

d : extensión actividad en forma semanal (días/semana).

w : semanas al año que se realiza la actividad.

En esta ecuación, los factores de tiempo señalados en el numerador, consideran las condiciones normales de trabajo, es decir, una jornada laboral de 8 horas diarias, 6 días laborales a la semana (6*24= 144 horas) y 50 semanas laborales (50*7*24= 8400 horas). En el denominador deben señalarse los tiempos reales de exposición.

El factor de corrección f_0 (Ecuación 2) actúa como divisor del ECL (Ecuación 1), resultando así un ECL corregido (4):

Ecuación 3

$$\text{ECL corregido} = \frac{\text{ECL}}{f_0}$$

DISCUSIÓN

Es importante mencionar que el listado de medicamentos realizado en este trabajo, contiene aquellos medicamentos a los cuales hacen referencia las entidades mencionadas en dicho listado. Cabe recordar que tales medicamentos son considerados de riesgo, ya que contienen una o varias de las características de carcinogenicidad, teratogenicidad o daño reproductivo, genotoxicidad o toxicidad a bajas dosis. Sin embargo, es sabido que existen más medicamentos que podrían significar un riesgo para quienes están continuamente en contacto con ellos, ya que son conocidos sus efectos laterales o reacciones adversas. Por ejemplo, en el listado han sido considerados de riesgo los medicamentos inmunosupresores, sin embargo, no se hace mención a los corticoides, los que poseen conocidos efectos adversos. No obstante, existe una resolución emitida por el Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública (7), en donde se establece que todo laboratorio de fabricación de productos farmacéuticos debe disponer de equipos e instalaciones apropiadas para la fabricación y eliminación de desechos de aquellos medicamentos altamente activos, incluidos los corticoides, así como de procedimientos operativos estándares para la fabricación y que se debe dar cumplimiento a los ítem de La Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria de Productos Farmacéuticos que se describen para Fabricación. Todo lo anterior tiene la finalidad de minimizar el riesgo de peligro médico causado por la contaminación cruzada, así como los riesgos de salud de los trabajadores.

En otro aspecto del trabajo, refiriéndose a la información otorgada por el Experto en Prevención de Riesgos de la ACHS, es importante mencionar que el parámetro de control de exposición ECL, es un dato que las propias industrias farmacéuticas debieran manejar, ya que tal información es fácilmente derivada de los datos obtenidos durante el diseño y desarrollo de un fármaco (5), para

así controlar los niveles de polvos ambientales. No obstante, sólo pocos laboratorios son los que consultan a la ACHS, por información para llevar a cabo medidas de control en cuanto a la emisión de polvos.

CONCLUSIÓN

Es muy importante que en cada organización (laboratorio, hospital, etc.) exista conocimiento de aquellos medicamentos que representan un mayor riesgo para quienes están continuamente expuestos a ellos y establecer un listado de éstos para poner énfasis en el cumplimiento de las adecuadas normas de trabajo y manipulación de tales medicamentos.

Para un apropiado control de exposición, es importante que para cada medicamento exista la información necesaria en cuanto a sus niveles referenciales de exposición (ECL), medidas especiales de protección, equipamiento de protección y otros datos de importancia tales como: efectos de sobreexposición por distintas vías (inhalación, ingestión, contacto dérmico y ocular), con los procedimientos a seguir en cada caso y efectos de exposición crónica o cuáles características de riesgo posee (carcinogenicidad, genotoxicidad, teratogenicidad o daño reproductivo o toxicidad a bajas dosis).

Es importante enfatizar en lo que se refiere a medidas de control de exposición, las que incluyen educación del personal involucrado en cuanto a la identificación de los medicamentos de mayor riesgo, conocimiento de las medidas de protección, uso adecuado de equipamiento protector y aplicación de adecuadas técnicas de manipulación.

Deben existir apropiados controles de ingeniería para evitar contaminaciones cruzadas entre medicamentos de distintos grados de riesgo, como también proteger al personal y al ambiente del potencial peligro que representan los productos de mayor riesgo. Estos controles deben incluir áreas de trabajo aisladas para estos productos ya sea para su fabricación, preparación y administración a pacientes; apropiadas campanas de laboratorio; flujos de aire adecuados y un completo equipamiento de protección (guantes, gorra, mascarilla, gafas, respiradores, batas, etc.).

Con lo anterior y con un real compromiso por parte de todas aquellas personas involucradas en el manejo de medicamentos de manera directa (personal de salud, trabajadores del área de la industria farmacéutica) o indirecta (directivos de organizaciones, entidades fiscalizadoras, etc.), se puede minimizar al máximo los riesgos por exposición a estos medicamentos de riesgo, brindando así, la mayor seguridad posible a los trabajadores.

Personalmente, creo importante indagar en el tema de la salud ocupacional y en este caso, en lo que se refiere a medicamentos riesgosos, no sólo como respuesta a la inquietud creada en el Departamento de Control Nacional, sino que a modo de reflexión como profesional de la salud, ya que no sólo debe ser de nuestra consideración la salud de pacientes tratados con medicamentos sino que debemos velar por la salud la población en su totalidad. Por lo tanto, la elaboración de un listado de medicamentos de riesgo, puede ser un aporte en el campo de la salud ocupacional, generando así una alerta no sólo para quienes manipulan dichos medicamentos sino también para aquellos que deben vigilar o fiscalizar el cumplimiento de normas adecuadas de manipulación.

Finalmente, se debe destacar la vital importancia de una adecuada comunicación y un trabajo cooperativo entre organizaciones productoras de medicamentos, entidades fiscalizadoras y asesoras en lo que se refiere a salud ocupacional, con la finalidad de unificar criterios y mejorar cada día en este ámbito de la salud.

REFERENCIAS

1. Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile. [www.ispch.cl] (Consultado en Diciembre de 2004)
2. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): *Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings*, June 2004. [<http://www.cdc.gov/niosh>].
3. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *American Journal of Hospital Pharmacists*. 1990;47:1033-1049.
4. Villarroel Esteban. Evaluación del Riesgo por Exposición a Productos Farmacológicos. *Prevention World Magazine* N°47, Mayo 2002. [<http://prevention-world.com>].
5. Sargent E., Kirk G. Establishing Airborne Exposure Control Limits in the Pharmaceutical Industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1988; 49: 309-313.
6. Hikey J.L.S. Adjustment of Occupational Exposure Limits for Seasonal Occupations. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1980; 41: 261-263.
7. Resolución N° 547 del 30 de Enero de 2004. Departamento de Control Nacional. Sección Inspección. Instituto de Salud Pública de Chile.

ANEXO 1

FICHA: **FLUOROURACILO**

CAS No: 51-21-8

Clasificación Terapéutica : Agente Antineoplásico Antimetabolito.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No se ha demostrado evidencia de carcinogenicidad en varios estudios en animales luego de la administración intravenosa y oral por más de un año¹.

In vitro, fluorouracilo induce transformaciones oncogénicas en fibroblastos de embrión de ratón¹.

Datos en Humanos: No existe evidencia adecuada de carcinogenicidad de fluorouracilo en humanos².

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Fluorouracilo no ha sido adecuadamente estudiado en animales para determinar sus efectos en la fertilidad. En ratas, luego de la administración intraperitoneal de 125 ó 250 mg/Kg de peso, produce una infertilidad transiente . También en ratas, fluorouracilo incrementa la resorción y embrioletalidad. En monos, dosis mayores a 40 mg/Kg resulta en abortos de todos los embriones expuestos¹.

En drogas que inhiben la síntesis de DNA, RNA y la síntesis de proteínas se puede esperar que produzcan efectos adversos en la gametogénesis¹.

Datos en Humanos: No se han realizado estudios adecuados en mujeres embarazadas expuestas a fluorouracilo, por lo que no está establecido un efecto teratogénico. Sin embargo, otras drogas que inhiben la síntesis de DNA (ej: Metrotexato) han sido reportadas como teratogénicos y con efectos adversos en el desarrollo perinatal y postnatal¹.

Se ha reportado que la exposición en el primer trimestre resulta en hipoplasia de aorta y en anomalías esqueléticas, de pulmones, del tracto gastrointestinal y del tracto urinario. No se han reportado efectos adversos por uso tópico³.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: fluorouracilo induce mutagénesis en el ensayo de micronúcleos en células de médula ósea de ratón. A altas dosis produce rompimientos cromosomales en fibroblastos de hamster *in vitro*. También ha demostrado ser mutagénico en varias cepas de bacterias¹.

Datos en Humanos: fluorouracilo es mutagénico en estudios en linfocitos humanos *in vivo*⁴.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: Como todo agente antineoplásico, fluorouracilo debe ser manipulado bajo las normas de procedimiento existentes para tales productos. Debe evitarse el contacto con la piel y la inhalación de partículas de fluorouracilo³.

Vías de Absorción: La vía de administración es la parenteral (IV) ya que la absorción por vía oral es impredecible y sufre una incompleta degradación metabólica, particularmente en el hígado⁵.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Supplement 7:1987 ; 210.
3. Hazardous Substances Data Bank, HSDB. TOXNET. U.S. National Library of Medicine [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en septiembre de 2004).
4. Genetic Toxicology, GENE-TOX. TOXNET. U.S. National Library of Medicine [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en septiembre de 2004).

5. Gilman, A.G., T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York, NY. Pergamon Press, 1990.

FICHA: **DOXORUBICINA**

CAS No: 23214-92-8

Clasificación Terapéutica : Agente Antineoplásico Antibiótico.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Existe evidencia suficiente de carcinogenicidad en animales de experimentación. Una única inyección intravenosa de 8 mg/Kg de doxorubicina, induce la aparición de tumores mamarios en ratas. Además, una simple o repetidas inyecciones subcutáneas, induce la aparición de sarcomas locales en ratas¹.

Datos en Humanos: No existe evidencia adecuada de carcinogenicidad en humanos. Sin embargo, en pacientes oncológicos tratados con doxorubicina en combinación con antineoplásicos alquilantes y radioterapia, se ha observado desarrollo de leucemia y cáncer óseo¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: La administración intraperitoneal en ratas e intravenosa en ratones de dosis de 1 mg/Kg de peso al día entre los días 7 y 13 de gestación, no indujo efectos teratogénicos. Si embargo, al administrar en ratas 2mg/Kg de peso al día durante períodos más prolongados, doxorubicina indujo anomalías cardiovasculares e intestinales en los fetos².

En conejos, la administración de dosis sobre 0.6 mg/Kg de peso al día durante los días 6 y 18 de gestación, no produjo defectos en fetos pero sí un aumento en los abortos².

Datos en Humanos: No existe información adecuada acerca del efecto que pudiere producir doxorubicina en la fertilidad. Tampoco si tiene efectos teratogénicos u otros efectos adversos en el feto².

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Doxorubicina es mutagénico en células ováricas y pulmonares de hamsters y en ensayos en bacterias (*Salmonella typhimurium*). También es genotóxico en linfocitos y leucocitos humanos y en células de mamíferos produciendo aberraciones cromosómicas *in vitro*³.

Datos en Humanos: Doxorubicina es genotóxico en linfocitos humanos *in vivo*³.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: Las principales rutas de exposición potencial son la inyección, contacto dérmico e inhalación. Profesionales de la salud podrían estar expuestos durante la preparación, administración a pacientes o limpieza¹.

Como todo agente antineoplásico, doxorubicina debe ser manipulado bajo las normas de procedimiento existentes para tales productos.

Referencias:

1. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002. [www.ehp.niehs.nih.gov] (consultado en Noviembre de 2004)
2. Hazardous Substances Data Bank, HSDB. TOXNET. U.S. National Library of Medicine [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en Noviembre de 2004).
3. Genetic Toxicology, GENE-TOX. TOXNET. U.S. National Library of Medicine [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en Noviembre de 2004).

FICHA: **VINCRISTINA**

CAS No: 57-22-7

Clasificación Terapéutica : Agente Antineoplásico Alcaloide.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No existe evidencia adecuada de carcinogenicidad en animales de experimentación¹.

Datos en Humanos: No existe evidencia adecuada de carcinogenicidad en humanos. Se ha observado un incremento en la incidencia de leucemia en pacientes que han recibido quimioterapias combinadas conteniendo vincristina más otros antineoplásicos y/o radioterapia. Pero la contribución de vincristina no ha sido determinada².

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: vincristina induce efectos teratogénicos y embriofetales en animales a dosis no tóxicas para la madre. Dosis que causan resorción en el 23-85% de ratones y hamsters preñadas, causan malformaciones en la descendencia sobreviviente. En un estudio, cinco monos hembra recibieron una dosis simple de la droga durante los días 27 y 34 de gestación: tres fetos llegaron a un normal término pero dos mostraron evidentes malformaciones¹.

Datos en Humanos: Vincristina puede causar toxicidad al feto cuando es administrado a mujeres embarazadas¹.

No es conocido si vincristina causa algún efecto en la fertilidad. Sin embargo, ha ocurrido azoospermia y un aumento en la concentración de hormona folículoestimulante en hombres y amenorrea en mujeres que han recibido terapias combinadas que contienen vincristina¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Vincristina induce la formación de micronúcleos en células de médula ósea de ratón y hamster tratados *in vivo*. Además induce mutaciones en células de linfoma de ratón².

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: En general, los efectos adversos de la droga están relacionadas con las dosis y son reversibles¹.

Exposición Ocupacional: Debe ser evitado el contacto con los ojos ya que esto podría resultar en una severa irritación o ulceración de la córnea¹. Como todo agente antineoplásico, vincristina debe ser manipulado bajo las normas de procedimiento existentes para tales productos.

Vías de absorción: La vía principal de administración es la intravenosa. Vincristina se absorbe en forma impredecible desde el tracto gastrointestinal¹.

Referencias:

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. . Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1987;Supl.7:372.

FICHA: **CISPLATINO**

CAS No: 15663-27-21

Clasificación Terapéutica : Agente Antineoplásico Alquilante.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Cisplatino es carcinogénico en animales de experimentación. En un estudio en ratas que recibieron cisplatino a dosis de 1 mg/Kg de peso a la semana, durante tres semanas vía intraperitoneal, se observó que el 66% de los animales murieron dentro de los 450 días luego de la primera aplicación de la droga; aproximadamente el 40% fue debido a leucemia u otras neoplasias¹. En ratones, múltiples dosis intraperitoneales de cisplatino, aumenta significativamente la incidencia y el número de adenomas pulmonares².

Datos en Humanos: No existe evidencia adecuada de carcinogenicidad en humanos. Se ha reportado aparición de leucemias agudas en pacientes oncológicos que han recibido cisplatino en combinación con otros agentes antineoplásicos y/o radiación¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Cisplatino ha demostrado ser teratogénico en ratones y embriotóxico en ratones y ratas¹.

Cisplatino produce atrofia testicular en animales y el platino se distribuye en altas concentraciones en los testículos¹.

Datos en Humanos: Cisplatino o compuestos que contengan platino atraviesan la placenta, por lo que podría causar daño al feto si es administrado a mujeres embarazadas¹.

Muchos hombres con carcinoma testicular presentan fallas en la espermatogénesis, más aún, la mayoría queda aspérmico durante y después de tratamientos combinados que contienen cisplatino. Sin embargo, este efecto es aparentemente reversible¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Cisplatino induce aberraciones cromosomales y mutaciones en plantas. También induce mutaciones y daños en DNA en hongos y bacterias².

Además induce aberraciones cromosomales en células de roedores *in vivo* y en células de roedores y de humanos *in vitro*. También en células de roedores induce mutaciones y daños en DNA *in vitro*².

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: Las vías de exposición potencial son el contacto dérmico e inhalación durante la producción y preparación del producto ya que éste es empaquetado en forma de polvo³.

La inhalación de gotas de solución de sales de platino produce una importante irritación⁴.

Como todo agente antineoplásico, cisplatino debe ser manipulado bajo las normas de procedimiento existentes para tales productos.

Referencias:

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. . Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1987;Supl.7:170.
3. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002. [www.ehp.niehs.nih.gov] (consultado en Noviembre de 2004)
4. Hazardous Substances Data Bank, HSDB. TOXNET. U.S. National Library of Medicine [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en Noviembre de 2004).

FICHA: **TESTOSTERONA**

CAS No: 58-22-0

Clasificación Terapéutica: Andrógeno

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Testosterona es carcinogénico en animales.

Al implantar testosterona vía subcutánea en ratones hembra, se observó desarrollo de tumor cervicouterino, lo que en algunos casos derivó a metástasis^{1,2}.

En ratones macho, tras implante subcutáneo, se observó desarrollo de adenocarcinoma prostático. El tratamiento con testosterona en ratones neonatos hembras vía inyección subcutánea, induce hiperplasia epitelial del tracto genital y la aparición de tumores mamarios².

También existe evidencia del incremento de la susceptibilidad a la aparición de hepatomas, al inyectar testosterona a ciertas cepas de ratones hembras¹.

En ratas, testosterona aumenta el número de tumores y disminuye el grado de diferenciación de tumores químicamente inducidos¹.

También en ratas, depósitos de testosterona propionato aumenta la incidencia de adenocarcinoma prostático².

Datos en Humanos: Se han reportado casos de carcinoma hepatocelular en pacientes con tratamientos prolongados con altas dosis de andrógenos. En tales casos no siempre ha ocurrido regresión del tumor al discontinuar el tratamiento. En pacientes geriátricos podría haber un aumento en el riesgo de desarrollo de hipertrofia y carcinoma prostático durante terapia androgénica. En caso de cáncer de próstata y de mamas en hombres, no se debe administrar andrógenos ya que pueden estimular el crecimiento de tumores andrógeno-dependientes^{1,3}.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Al administrar una inyección subcutánea de 1-55 mg de testosterona propionato a ratas por 4-8 días entre los días 12 y 19 de gestación resultó en resorción fetal, necrosis, letalidad, mortalidad post-parto y varios grados de masculinización en la descendencia femenina. Los efectos están relacionados de manera directa con la dosis y período de administración⁴.

Datos en Humanos: Testosterona podría causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Han ocurrido casos en donde la descendencia femenina de mujeres expuestas a testosterona ha

presentado efectos androgénicos tales como hipertrofia de clítoris, fusión labial de genitales externos y desarrollo anormal de la vagina. El grado de masculinización depende de la cantidad de testosterona administrada y de la edad del feto, ya que es mayor si la exposición ocurre durante el primer trimestre¹.

En cuanto a los efectos en la fertilidad, testosterona produce oligospermia y disminución del volumen eyaculatorio. También se ha reportado aumento o disminución de la libido. La administración de altas dosis de testosterona puede suprimir la espermatogénesis¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: No está determinado si testosterona es mutagénico¹.

Sin embargo, en ensayos *in vitro* en células de embriones de hamsters, testosterona propionato y testosterona inducen transformaciones celulares a dosis de 1-10 mcg/mL y 10mcg/mL respectivamente. Sin embargo, no se observó un aumento significativo de aberraciones cromosómicas. Tampoco se observó mutaciones genéticas⁵.

Datos en Humanos: No está determinado si testosterona es mutagénico¹.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: El uso crónico puede causar daño. Los riesgos principales son: irregularidades menstruales y virilización en mujeres, enfermedad cardiovascular prematura e hipertrofia prostática en hombres. Hombres y mujeres pueden sufrir daño hepático con anabólicos esteroides que contengan un carbono 17 alfa-sustituido. Cambios psiquiátricos pueden ocurrir durante o después de la administración de andrógenos³.

Exposición Ocupacional: Las vías de absorción son oral, intramuscular, subcutánea y dermal¹.

Trabajadores encargados de la manufactura y empaquetamiento han mostrado efectos producidos por testosterona tales como aumento mamario en hombres⁶.

Vías de exposición: La biodisponibilidad luego de la administración oral es muy baja debido a la metabolización en la mucosa gastrointestinal durante la absorción y por efecto primer paso hepático. Para la vía intramuscular se utiliza testosterona esterificada lo que resulta en efecto de larga duración. Para la vía subcutánea se utiliza implante subcutáneo de

testosterona (pellets). Testosterona es absorbido sistémicamente a través de la piel por medio de la aplicación de gel o sistema transdermal¹.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1987, Supplement 7: 96
3. International Programme on Chemical Safety. IPCS. INCHEM. Monographs & Evaluations. Testosterone. [[http://www. Inchem.org](http://www.Inchem.org)] (consultado en Septiembre 2004).
4. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1979, Vol 21: 533.
5. Tsutsui T., Komine A., Huff J., Barret JC. Effects of testosterone, testosterone propionate, 17 beta-trenbolone and progesterone on cell transformation and mutagenesis in Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis* 1995 Jun;16(6):1329-33.
6. Sax, N.I. Dangerous Properties of Industrial Materials. 6th ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1984: 2512.

FICHA: **FINASTERIDA**

CAS No: 98319-26-7

Clasificación Terapéutica: Antiandrógeno

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No hay evidencia de tumorigénesis en ratas machos a dosis mayores a 160 mg/Kg de peso al día ni en ratas hembras a dosis sobre 320 mg/Kg al día durante 24 meses (111 y 274 veces la exposición sistémica observada en humanos a dosis de 5 mg al día)¹.

En otro estudio en ratones, a dosis de 250 mg/Kg de peso al día (228 veces la exposición humana), se observó un aumento en la incidencia de adenoma en células testiculares de Leydig¹.

En ratones y en ratas, a dosis de 25 y 40 o más mg/Kg de peso al día, respectivamente (23 y 39 veces la exposición en humanos), se observó un aumento en la incidencia de hiperplasia de células de Leydig. En ambos casos se encontró una correlación entre el aumento de niveles séricos de LH (2-3 veces sobre la concentración control) y cambios proliferativos en células de Leydig al administrar las mencionadas dosis de finasterida¹.

No se observaron cambios en células de Leydig de ratas y perros a dosis de 20 y 45 mg/Kg de peso al día, respectivamente, por un año, ni en ratones a dosis de 2,5 mg/Kg de peso al día (2,3 veces la exposición en humanos) por 19 meses¹.

Datos en Humanos: Se han reportado algunos casos de cáncer de mamas en hombres tratados con finasterida. Sin embargo la relación entre administración de finasterida y cáncer de mamas en el hombre es desconocida^{2,3}.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: En estudios de reproducción, machos nacidos de ratas expuestas a finasterida, presentaron una disminución en el peso de próstata y vesículas seminales, retardo en separación del prepucio y un transiende desarrollo de pezones a dosis de 30 o más mcg/Kg al día (0,3 veces o más la dosis recomendada en humanos), además de un decrecimiento en la distancia anogenital a dosis de 3 o más mcg/Kg de peso al día (0,03 veces o más la dosis recomendada en humanos). El período crítico en el cual los efectos pueden ser inducidos, es entre los días 16-17 de gestación. No se detectaron anomalías en hembras expuestas en el útero a cualquier dosis¹.

No se detectaron anomalías en la primera descendencia resultante del apareamiento entre ratas machos, expuestos a dosis de 80 mg/Kg de peso al día (61 veces la exposición en humanos), y hembras sin exposición. Administración de 3 mg/Kg de peso al día (30 veces lo recomendado en humanos) durante el último período de gestación y lactancia resultó en una leve disminución de la fertilidad en machos de la primera descendencia. No se observaron efectos en las hembras¹.

Los efectos en el útero durante el período de desarrollo de embrión y feto fueron evaluados en monos rhesus, administrando a monos preñados, dosis intravenosa de 800 ng al día (60-120 veces la máxima exposición en mujeres embarazadas expuestas al semen de hombres usando dosis de 5 mg al día), observándose la ausencia de anomalías en fetos machos. La administración oral de 2 mg/Kg de peso al día a monas preñadas (1-2 millones de veces la máxima exposición en mujeres embarazadas expuestas al semen de hombres usando dosis de 5 mg al día), resultó en anomalías en genitales externos de fetos machos. No se observaron anomalías en fetos hembras a ninguna dosis².

Datos en Humanos: Finasterida es considerado teratogénico. No está indicado el uso en mujeres. Debido a que finasterida actúa inhibiendo la enzima 5 α -reductasa, impidiendo así la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, puede causar anomalías en genitales de fetos masculinos expuestos durante el embarazo¹.

Si la pareja de un paciente tratado con finasterida está o pudiere estar embarazada, debe evitar la exposición al semen o tal paciente debe discontinuar el tratamiento¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: No se observó evidencia de mutagenicidad en el ensayo de mutagenesis bacterial *in vitro*, en células de mamíferos o en el ensayo de elusión alcalina *in vitro*. En un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* usando células ováricas de hamsters, se observó un leve aumento en las aberraciones cromosómicas. Las concentraciones usadas corresponden a 4000-5000 veces los niveles máximos plasmáticos en hombres usando dosis de 5 mg de finasterida al día. En un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratones, no se observó un incremento de aberraciones cromosómicas relacionadas con el tratamiento a la máxima dosis tolerada de 250 mg/Kg de peso al día (228 veces la exposición humana)².

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: No hay información disponible

Vías de Absorción: Finasterida se absorbe por vía oral⁴.

Observación: Mujeres embarazadas o que pudieren estar embarazadas, no deben manipular comprimidos de finasterida desintegrados, debido a la posibilidad de absorción y el consiguiente riesgo potencial al feto masculino¹.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Prod Info Proscar, MERK & CO., INC, 2003.
3. Green L., Wysowski DK.,Fourcroy JL. The New England Journal of Medicine 1996; Vol 335 Iss Sept: 823.
4. Hazardous Substances Data Bank, HSDB. TOXNET. U.S. National Library of Medicine. Finasteride. [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en Agosto de 2004).

FICHA: **CETROLERIX**

CAS No: 120287-85-6

Clasificación Terapéutica: Antagonista hormona liberadora de LH.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales de experimentación¹.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: En estudios en ratas, se observó infertilidad completa en hembras al administrar 0,46 mg/Kg de peso al día durante cuatro semanas. Tal efecto fue revertido luego de ocho semanas de haber cesado la administración¹.

También se observó infertilidad en animales machos y hembras, a altas dosis de cetrolerix, pero este efecto fue revertido luego de suprimir la administración².

La administración en ratas de dosis mayores a 38 mcg/Kg (aproximadamente la dosis terapéutica recomendada en humanos basada en el área superficial corporal), en los primeros siete días de gestación, no afectó el desarrollo del embrión. Sin embargo, a dosis de 139 mcg/Kg (cuatro veces la dosis humana), ocurrió un 100% de pérdida post-implantación¹.

Al administrar cetrolerix desde el día seis cercano al término de la gestación, se observó en ratas, resorción y pérdida total de implantación a dosis de 4,6 mcg/Kg (0,2 veces la dosis terapéutica humana) y en conejos a dosis desde 6,8 mcg/Kg (0,4 veces la dosis terapéutica humana). La resorción fetal observada, es una consecuencia lógica de la alteración hormonal causada por el efecto antigonadotrófico de cetrolerix. En aquellos animales que mantuvieron la gestación, no se observó un incremento de anomalías fetales¹.

Datos en Humanos: Cetrolérix no se debe administrar a mujeres embarazadas ya que podría provocar pérdida fetal^{1,3}.

Es considerado teratogénico (los riesgos superan los beneficios). Se han reportado varios casos de malformaciones congénitas al administrar cetrolerix a mujeres embarazadas^{1,3}.

La relación entre estas anomalías y la administración de cetrolérix no está establecida¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Cetrolerix no es genotóxico en ensayos *in vitro* (test de Ames, test de aberraciones cromosómicas) ni en ensayos *in vivo* (test de aberraciones cromosómicas, test de micronúcleos de ratón)^{1,2}.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No se ha encontrado toxicidad directa de algún órgano en experimentos de toxicidad aguda, subaguda y crónica².

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: No hay información disponible.

Vías de absorción: Cetrolerix se absorbe rápidamente tras administración por vía subcutánea¹.

Referencias:

4. Final Draft Cetrotide™ package insert: 2000.
5. Reissmann T., Schally A.V., Bouchard P., Riethmüller H., Engel J. The LHRH antagonist Cetrolerix: a review. *Human Reproduction Update* 2000. 6;4:322-331.
6. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.

FICHA: **GONADOTROFINA CORIÓNICA**

CAS No: 9002-61-3

Clasificación Terapéutica : Hormona Hipofisiaria
Gonadotrofina

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No se han realizado estudios a largo plazo para determinar un potencial efecto carcinogénico de GC en animales de experimentación¹.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: GC es considerado teratogénico. Se ha observado muerte fetal y problemas en el parto en ratas a dosis de 25 mcg al día, equivalente a seis veces la dosis máxima humana en base al área superficial corporal¹.

Datos en Humanos: GC es considerado teratogénico^{1,3}.

Se han reportado nacimientos defectuosos, en casos tratados con GC y FSH como método de embarazo asistido, tales como anomalías congénitas y trisomías cromosomales. Sin embargo la relación causal con el tratamiento es desconocida¹.

Niveles séricos elevados de GC durante el segundo trimestre de embarazo se traduce en un mayor número de nacimientos de fetos muertos, hipertensión relacionada con el embarazo y pérdida fetal durante el segundo trimestre².

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: No se ha observado daño genético en pruebas de genotoxicidad *in vitro* en bacterias y células de mamíferos. Tampoco en el ensayo de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos, ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón¹.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: No hay información disponible.

Vías de absorción: La vía de administración es la vía subcutánea³.

Referencias

1. Serono Inc. Ovidrel (choriogonadotropin alfa) injection prescribing information. Randolph, MA; 2000 Sep 20.
2. Vias N., Norem C., Walton D., Schoen E., O'Keefe J., Krieger R., To T. Extremely elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels are associated with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Dec;189(6 Suppl):S95.
3. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.

FICHA: **ESTRADIOL**

CAS No: 50-28-2.

Clasificación Terapéutica : Estrógeno.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en animales: Evidencia suficiente. En estudios en animales, estrógenos esteroidales inducen aparición de neoplasmas benignos y malignos en glándulas mamarias y tracto reproductivo de hembras. Los estrógenos en general causan tumores endometrial, cérvicouterino y mamarios en ratones, neoplasmas mamarios y pituitarios en ratas, y cáncer de riñón en hamsters^{1,2,3}.

Datos en humanos: Evidencia suficiente. La terapia de reemplazo postmenopáusica estrogénica aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Tal riesgo depende de la dosis y duración de la terapia (el riesgo es entre 15 y 12 veces mayor en mujeres que reciben terapia de reemplazo durante 5 años o más)^{1,2}.

Existe un riesgo de cáncer de mamas el cual aumenta con la edad y duración de la terapia estrogénica. Se ha observado un mayor riesgo en mujeres entre 60 y 64 años con terapias de más de 10 años¹.

Además, terapia estrogénica se asocia con cáncer de ovarios (en terapias de reemplazo por más de 10 años)².

Existe una posible asociación entre aparición de tumor hepático y el uso de contraceptivos que contienen estrógenos. El tumor, maligno o benigno, podría presentarse a largo o a corto plazo¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en animales: No hay evidencia de teratogenicidad o riesgo fetal con estradiol, no así con otros estrógenos⁴.

Datos en humanos: Estrógenos administrados a mujeres embarazadas pueden causar seria toxicidad fetal como anomalías cardíacas y defectos en extremidades¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: No hay evidencia de mutagenicidad en bacterias. Sin embargo en mamíferos se ha reportado daño en el DNA y alteraciones cromosomales².

En estudios en células humanas *in vitro* se han observado alteraciones en el número de cromosomas, rompimiento de hebras de DNA y

formación de micronúcleos . Sin embargo no hay evidencia de daño genético en estudios en células humanas *in vivo*².

Datos en humanos: Aumento de anomalías cromosomales en linfocitos periféricos en mujeres con administración de estradiol (en asociación como contraceptivo)¹.

Exposición prolongada a estrógenos induce proliferación de células blanco dependientes de estrógenos, afecta la diferenciación celular y produce alteración en la expresión génica².

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay riesgo carcinogénico en terapias estrogénicas de corta duración (menos de tres años). El riesgo es dosis dependiente y aumenta si la exposición es prolongada¹.

Exposición Ocupacional: Puede ocurrir por inhalación (buena absorción a través de mucosas) y contacto dérmico durante la producción y empaquetamiento. Con el contacto dérmico crónico a estrógenos se puede alcanzar niveles sistémicos importantes¹.

Referencias:

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Vol 6; 1974: 99.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Suppl. 7; 1987:280.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Suppl. 6; 1987:187.

FICHA: DIETILESTILBESTROL

CAS No: 56-53-1

Clasificación Terapéutica : Estrógeno.
Estrógeno sintético.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en animales: Evidencia suficiente de carcinogenicidad. En animales de experimentación tales como ratas, ratones, hamsters y ranas dietiestilbestrol (DES) induce la aparición de tumores. Ratones hembras en las cuales se incluyó DES en su dieta, desarrollaron adenocarcinomas cervicouterino, de endometrio y mamario y osteosarcomas. En ratones tratados subcutáneamente con DES, aumentó la incidencia de linfomas y fibrosarcomas subcutáneos. Ratas a las cuales se les administró pellet subcutáneo de DES desarrollaron tumores mamaros e hipofisarios³.

Datos en humanos: Existe evidencia no completamente establecida del aumento del riesgo relativo de cáncer de mamas en mujeres luego de ser tratadas con DES durante en embarazo. Este riesgo sería entre 1,2-1,5 veces mayor con respecto a mujeres no expuestas^{1,3,4}.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en animales: Ratotes tratados prenatalmente con DES desarrollan adenocarcinomas en útero, cuello y vagina así como tumores en ovarios y mamas. En hamsters expuestos a DES prenatalmente se ha observado aparición de diversos tumores. También DES administrado prenatalmente en ratas, potencia la aparición de tumores mamaros³.

Datos en humanos: Existe suficiente evidencia de los efectos carcinogénicos en mujeres expuestas prenatalmente a DES (en el útero). Dichas mujeres tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasias vaginales y cervicouterinas^{1,2,3,4}.

En hombres que estuvieron expuestos a DES en el útero, existe un incremento del riesgo de cáncer testicular y de próstata^{3,4}.

Además, en mujeres, la exposición en el útero a DES puede resultar en anormalidades del tracto reproductivo e infertilidad⁴.

También la exposición intrauterina de fetos masculinos a DES, aumenta el riesgo de anormalidades del tracto genital tales como testículos mal descendidos, testículos hipoplásticos, bajo conteo de espermios y defectos

en espermatozoides^{3,4}.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: DES produce aberraciones cromosomales en células de médula ósea de ratones *in vivo*. DES no induce mutaciones en sistemas bacterianos. También se ha observado rompimiento de hebras de DNA en células humanas *in vitro*³.

Datos en humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: Los riesgos relacionados con estrógenos en general, son dosis dependiente y aumentan si la exposición es prolongada¹.

Exposición Ocupacional: Las vías de exposición son la ingestión, inhalación y contacto dérmico durante la formulación o manufactura de DES².

Referencias:

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. Estrogens General Statement. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1987, supplement 7: 273.
4. American Family Physician. 2004 May 15; 69(10):2395-2400.

FICHA: **TAMOXIFENO**

CAS No: 10540-29-1

Clasificación Terapéutica : Modulador de receptores de estrógenos
Agente antineoplásico.

Clasificación de riesgo:

5. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Existe evidencia de carcinogenicidad de tamoxifeno en animales de experimentación. En estudios en ratones, tamoxifeno administrado por vía oral aumenta la incidencia de tumor benigno de ovarios y tumor de próstata. En ratas, también administrado por vía oral, tamoxifeno produce lesiones hepáticas preneoplásicas y tumores hepáticos benignos o malignos¹.

Datos en Humanos: Existe evidencia de carcinogenicidad de tamoxifeno. El efecto potencial de tamoxifeno de incrementar el riesgo de cáncer endometrial se ha reportado en variados estudios bien controlados¹.

6. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Tamoxifeno produce un efecto estrogénico en el crecimiento del tracto genital del feto en ratones. En ratas, dosis sobre 2 mg/Kg de peso al día, produce una osificación irregular en costillas del feto producto de la reducción del tamaño del útero de la madre¹.

Datos en Humanos: Tamoxifeno produce un efecto estrogénico en el crecimiento del tracto genital del feto en humanos¹.

Aunque no se han realizado estudios en humanos, se han reportado abortos espontáneos, nacimientos defectuosos, muertes fetales y sangramiento vaginal en mujeres tratadas con tamoxifeno².

7. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Existe evidencia de un potencial genotóxico de tamoxifeno. Esto se basa en la formación de aductos de DNA en células hepáticas de roedores *in vivo* e *in vitro* y en sistemas microsomales de roedores y humanos; un efecto clastogénico en células humanas manipuladas genéticamente *in vitro* y en hígado de rata *in vivo*¹. Se ha encontrado que tamoxifeno produce un aumento en los niveles de formación de micronúcleos en líneas de células linfoblastoides humanas *in vitro*³.

Datos en Humanos: Estudios preliminares indican que tamoxifeno no produce niveles detectables de aductos de DNA en hígado humano *in vivo* y en endometrio humano *in vivo* e *in vitro*¹.

8. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: En estudios de exposición crónica en ratas, tamoxifeno induce atrofia del epitelio uterino. Además se observó toxicidad ocular incluyendo lipidosis de retina y cornea y un aumento en la incidencia de cataratas¹.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: La vía de absorción de tamoxifeno es la vía oral³.
La exposición a tamoxifeno puede ocurrir por inhalación o por ingestión⁴.

Referencias

5. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Vol. 66; 1996: 253
6. US Pharmacopeial Convention; US Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI); Drug Information for the Health Care Professional 12th ed, V.IB; 1992:.2551.
7. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
8. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.

FICHA: **PROGESTERONA**

CAS No: 57- 83- 0.

Clasificación Terapéutica: Progestágeno.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Existe evidencia suficiente de carcinogenicidad en animales de experimentación. Implante subcutáneo de progesterona en ratones hembras, produce una alta incidencia de carcinoma mamario, como también en uso a largo plazo, induce aparición de células tumorales en ovarios y sarcoma endometrial. En perros hembras, la administración a largo plazo de inyección subcutánea de progesterona, induce hiperplasia mamaria y endometrial como también inhibición del desarrollo ovárico^{2,3}.

Datos en Humanos: No existen datos adecuados que indiquen un riesgo potencial de carcinogenicidad en humanos^{1,2,3}.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: No hay datos disponibles.

Datos en Humanos: Existe evidencia de los potenciales efectos adversos para el feto si progestágenos son administrados durante los 4 primeros meses de embarazo. Se ha reportado masculinización de fetos femeninos cuyas madres se han administrado progestágenos durante este período¹.

Se ha sugerido una asociación entre exposición intrauterina a hormonas sexuales femeninas y malformaciones congénitas, tales como, defectos cardiovasculares¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Progesterona induce transformación celular en células de mamíferos *in vitro*³.

Estudios acerca de medroxiprogesterona, indican que puede inducir aberraciones cromosómicas en hamsters y perros⁴.

Datos en Humanos: La genotoxicidad (mutagenicidad) de progesterona no ha sido determinada^{1,3}.

4.Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: Puede ocurrir por inhalación y contacto dérmico durante la producción o formulación².

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1990, vol 50: 77.
4. Jordan A. Toxicology of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 1994; 49(3): 189-201.

FICHA: **OXITOCINA**

CAS No: 50-56-6

Clasificación Terapéutica : Agente Oxitócico

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: El potencial carcinogénico de oxitocina no se ha determinado¹.

Datos en Humanos: El potencial carcinogénico de oxitocina no se ha determinado¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: No se han realizado estudios de reproducción en animales¹.

Datos en Humanos: No se sabe si oxitocina afecta la fertilidad¹.
oxitocina no debe administrarse durante el primer o segundo trimestre de embarazo, ya que puede generar abortos¹.

Basado en los conocimientos acerca de sus propiedades químicas y farmacológicas, oxitocina no debería causar anomalías en el feto al ser administrada bajo indicación. Sin embargo, puede causar efectos adversos no teratogénicos si se administran altas dosis¹.

En partos inducidos por oxitocina, existe un riesgo neonatal de hiperbilirrubinemia 1.6 veces mayor que en partos inducidos espontáneamente, lo que puede causar ictericia. Otro efecto adverso posible en partos inducidos por oxitocina, es hemorragia retinal en neonatos¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: El potencial mutagénico de oxitocina no se ha determinado¹.

Datos en Humanos: El potencial mutagénico de oxitocina no se ha determinado¹.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: No hay información disponible.

Vías de Absorción: En base a los datos farmacocinéticos, oxitocina se absorbe por cualquier vía parenteral y a través de las mucosas nasal y bucal al ser administrado en spray y en tabletas respectivamente².

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Gilman, A. G., L. S. Goodman, and A. Gilman. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980:937.

FICHA: **CLORAMFENICOL**

CAS No: 57-75-7

Clasificación Terapéutica: Antibiótico.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos experimentales: No hay datos adecuados en animales de experimentación³.

Datos en Humanos: Evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos. Se ha reportado aumento en la incidencia de leucemia, luego de la aparición y recuperación de anemia aplásica inducida por cloramfenicol. Sin embargo, se han reportado casos de leucemia post tratamiento con cloramfenicol sin la aparición previa de anemia aplásica. La población más susceptible a este riesgo es la infantil^{2,3,4}.

Cabe destacar que la incidencia de anemia aplásica es relativamente baja (1 de cada 30000 pacientes tratados con cloramfenicol) y se presenta en personas con predisposición genética⁴.

El riesgo de aparición de leucemia está asociado a la duración de la exposición a cloramfenicol³.

Además, un mayor riesgo está relacionado con la administración parenteral y oral, no así con la administración tópica oftálmica⁴.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Cloramfenicol causa letalidad en embriones y fetos de ratas, ratones y conejos^{3,4}.

En conejos, la letalidad de fetos ocurre a dosis de 500, 1000 ó 2000 mg/Kg de peso al día en los días 6-15 ó 8-11 de gestación. En ratas, la letalidad de embriones ocurre a dosis de 500 mg/Kg al día. No hay evidencia de teratogenicidad⁴.

Datos en Humanos: No existe evidencia de teratogenicidad al administrar cloramfenicol durante el primer trimestre de embarazo³.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Cloramfenicol y sus metabolitos se consideran genotóxicos, produciendo daños en el DNA tales como rompimiento de hebras de DNA y aberraciones cromosómicas en células de mamíferos^{2,3,4}.

Estudios indican que cloramfenicol y sus metabolitos inducen efectos citotóxicos a concentraciones de 10^{-6} M y efectos genotóxicos a

concentraciones de 10^{-4} M en cultivos de células humanas (células de médula ósea y linfocitos periféricos)⁴.

Datos en Humanos: El efecto genotóxico del cloramfenicol sería muy débil y a concentraciones 25 veces mayor que la máxima dosis terapéutica⁴.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible

Datos en Humanos: Los riesgos del uso de cloramfenicol están asociados a dosis terapéuticas y aumentan mientras mayor es la duración de los tratamientos^{2,4}.

Cabe mencionar que la repetición de tratamientos o la cronicidad de la administración de pequeñas dosis de cloramfenicol, se puede traducir en un riesgo de aparición de efectos hematológicos⁴.

Exposición Ocupacional: Puede ocurrir durante la manufactura y las vías son la inhalación, contacto dérmico e ingestión de cloramfenicol².

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002. [<http://ehp.niehs.nih.gov>]
4. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1990, vol 50: 169.
5. International Programme on Chemical Safety. IPCS. INCHEM. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)- Monographs & Evaluations. Chloramphenicol. [<http://www.Inchem.org>] (Consultado en Agosto 2004).

FICHA: **PENTAMIDINA**

CAS No: 100-33-4

Clasificación Terapéutica : Antiprotozoario.

Clasificación de riesgo:

5. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

6. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: En estudios en conejos, pentamidina vía parenteral a dosis mayores que aquellas que pueden pasar a la circulación sanguínea por absorción vía inhalación en humanos, demostró un incremento en los abortos y defectos óseos en los fetos¹.

Datos en Humanos: No se han realizado estudios en humanos. No es conocido un efecto dañino al feto al administrar pentamidina a mujeres embarazadas. Se han reportado abortos espontáneos en mujeres bajo terapia con pentamidina vía inhalación, pero no está establecido si existe una relación causal².

En base a datos en animales, derivándose a dosis referencia intravenosa de teratogenicidad y embrioletalidad, la dosis de referencia teratogénica es de 4 mcg/Kg de peso al día. La dosis de referencia embrioletal es de 0.08 mcg/Kg de peso al día³.

No se sabe si pentamidina produce efectos dañinos para la fertilidad².

7. Genotoxicidad:

Datos experimentales: En estudios *in vitro*, se une al DNA sin producir mutagenicidad, tiene un leve efecto sobre DNA mitocondrial¹. pentamidina es negativo en el test de mutagenicidad microbiana y test de Ames^{4,5}.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

8. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible

Datos en Humanos: Los efectos adversos reportados por contacto con pentamidina aerosolizada están referidos en la Exposición ocupacional.

Exposición Ocupacional: En reportes de dos instituciones de salud, y en base a las concentraciones urinarias de pentamidina encontradas en trabajadoras de salud expuestas a pentamidina aerosolizada, las dosis máximas de pentamidina (equivalentes a dosis intravenosa) a las cuales tales trabajadoras estuvieron expuestas, fueron mayores que la dosis de referencia embriofetal y cercanas a la dosis de referencia teratogénica³. Los efectos adversos reportados por personal de salud expuestos a pentamidina aerosolizada incluyen irritación, parestesia perinasal y perioral, sensación de sabor amargo, rinitis, acortamiento de la respiración, tos, bronco espasmo, asma, fatiga y dolor de cabeza². En un estudio de exposición ocupacional, se ha estimado que la cantidad de pentamidina aerosolizada que potencialmente sería depositada en los pulmones, luego de la exposición ocupacional, es de 22 ng en un día de trabajo de 8 horas o 4.9 ng en un año de 225 días de trabajo, asumiendo una exposición continua durante un período de 8 horas. Según lo anterior, la cantidad depositada en los pulmones es baja, además, la baja absorción sistémica desde los pulmones estaría minimizando el riesgo. Sin embargo, queda establecido un potencial riesgo de toxicidad extrapulmonar².

Vías de absorción: En base a datos farmacocinéticos, las vías de absorción de pentamidina son las vías intramuscular e intravenosa. Luego de la administración de pentamidina vía inhalación oral, la concentración alcanzada en el fluido bronco alveolar, es más alta (5-10 veces) que la obtenida por vía intravenosa. Sin embargo, la acumulación sistémica es mínima luego de la administración de pentamidina vía inhalación².

Referencias

6. U.S. National Library of Medicine- National Institutes of Health. Pentamidine (Inhalation). [[http:// www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo)] (consultado en Octubre de 2004).
7. Pentamidine Isethionate. Monograph- Pentamidine Isethionate. [<http://www.medscape.com/druginfo>] (consultado en Octubre de 2004).
8. Ito S, Koren G. Estimation of fetal risk from aerosolized pentamidine in pregnant healthcare workers. *Chest* 1994 Nov; 106 (5): 1460-2.
9. Connor TH, Trizna Z. Pentamidine isethionate is negative in tests for microbial mutagenicity and chromosomal breakage in vitro. *Toxicology Letters* 1992 Oct;63 (1): 69-74.

10. Stauffert I, Paulini H, Steinmann U, Sippel H, Estler CJ. Investigations on mutagenicity and genotoxicity of pentamidine and some related trypanocidal diamidines. *Mutation research* 1990 Oct;245 (2): 93-98.

FICHA: **COLCHICINA**

CAS No: 64-86-8

Clasificación Terapéutica : Agente Antigotoso

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: Colchicina podría causar daño genético. No se han realizado estudios que indiquen si esto se traduce en un efecto carcinogénico¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Colchicina ha demostrado ser teratogénico en ratones a dosis de 1.25 ó 1.5 mg/Kg de peso y en hamsters a dosis de 10 mg/Kg de peso^{2,3}.

En hamsters, colchicina administrada de forma sistémica, causa malformaciones de ojos. Esto se puede explicar por la detención de la mitosis en metafase en el feto, luego de tres horas de administrar una dosis simple a la madre⁴.

Datos en Humanos: Colchicina puede causar daño fetal. Aunque no se han realizado estudios controlados en humanos, se sugiere que pacientes con terapia prolongada de colchicina, podrían tener un mayor riesgo de tener descendencia con trisomía si la concepción se produce durante el tratamiento².

Sin embargo, se han reportado nacimientos normales de niños cuyos padres o madres han sido tratados con Colchicina⁵.

Se ha reportado azoospermia reversible en un hombre de 36 años de edad quien recibió 0.6 mg de colchicina durante varios meses².

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Colchicina es mutagénico en los ensayos de micronúcleo y aberraciones cromosómicas en cultivo de células y eritrocitos de mamíferos; en el ensayo de morfología de espermios de ratón y en el ensayo de aberraciones cromosómicas de células de *Drosophila melanogaster*⁶.

Datos en Humanos: Colchicina podría causar mutaciones genéticas⁶.

Se han reportado aberraciones cromosomales en un número limitado de pacientes con terapia prolongada de colchicina².

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: Se han observado efectos tóxicos en córnea luego de la aplicación local de colchicina: desde un leve disturbio transiente con hiperemia conjuntival con una solución 1:5000, hasta una seria reacción con una solución al 1%⁴.

Exposición Ocupacional: En exposición aguda, colchicina puede provocar irritación de ojos, piel, nariz y garganta. Respiración de partículas de colchicina puede provocar irritación pulmonar causando tos y/o acortamiento de la respiración. Altos niveles de exposición pueden causar acumulación de fluidos y edema pulmonar, así como dolor de cabeza, confusión y debilidad muscular.

Los límites de exposición ocupacional no están establecidos, no obstante, se deben aplicar las medidas de seguridad necesaria para minimizar la exposición ocupacional. Tales medidas son: aislamiento de las operaciones, uso de ventilación con extracción en el sitio de liberación de las partículas, uso de vestimenta protectora y el lavado inmediato después de la exposición a colchicina⁵.

Referencias

1. 2004). New Jersey Department of Health and Senior Services. Hazardous Substance Fact Sheet. Colchicine. 1999. [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en Noviembre de 2004)
2. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
3. US Pharmacopeial Convention; US Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI); Drug Information for the Health Care Professional 12th ed, V.I, 1992:987.
4. Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986:250.
5. Shepard, T.H. Catalog of Teratogenic Agents. 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1986:145.
6. Genetic Toxicology (Mutagenicity). Gene-Tox. Colchicine. [<http://toxnet.nlm.nih.gov>]. (consultado en Noviembre de 2004).

FICHA: **LEFLUNOMIDA**

CAS No: 75706-12-6

Clasificación Terapéutica : Inmunomodulador

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: En bioensayos de 2 años en ratas, no se observó carcinogenicidad a dosis orales mayores a las máximas toleradas (6 mg/Kg al día, 2,5% de la exposición sistémica máxima en humanos). Sin embargo, en bioensayos de 2 años en ratones machos, se observó un aumento en la incidencia de linfoma a dosis oral de 15 mg/Kg al día (1,7 veces la exposición sistémica máxima en humanos). En el mismo estudio, en ratones hembras, se observó un aumento- dosis dependiente- de la incidencia de adenomas y carcinomas broncoalveolares a dosis de 1,5 mg/Kg al día (10% de la exposición sistémica máxima en humanos)^{1,2}.

Datos en Humanos: No se ha determinado la importancia clínica de los estudios de carcinogenicidad en animales¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Leflunomida incrementa el riesgo de muerte fetal o efectos teratogénicos en animales¹.

En estudios de reproducción en ratas, a dosis oral de 15 mg/Kg al día durante la organogénesis (10% de la exposición sistémica en humanos) se han mostrado efectos teratogénicos. Además, bajo las mismas condiciones, causa disminución en el peso corporal de la madre, aumento en embriofetalidad y disminución del peso corporal de los fetos sobrevivientes¹.

En estudios de reproducción en ratas hembras, a dosis oral de 1,25 mg/Kg al día (1% de la exposición sistémica en humanos), comenzando 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el término de la lactancia, más del 90% de la descendencia mostró una disminución en la sobrevivencia postnatal¹.

Datos en Humanos: Leflunomida puede causar toxicidad fetal si se administra a mujeres embarazadas^{1,2}.

No existen estudios epidemiológicos que indiquen efectos teratogénicos en humanos. Sin embargo, los niveles farmacocinéticos del metabolito activo de leflunomida alcanzados clínicamente en humanos, caen en el rango en el cual existen efectos teratogénicos en ratas y conejos².

Los niveles terapéuticos alcanzados en humanos se consideran de riesgo de teratogenicidad².

Leflunomida y sus metabolitos, prácticamente no representan un riesgo de infertilidad en hombres que lo están utilizando².

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Leflunomida no ha demostrado ser mutagénico en variados ensayos. Tampoco es clastogénico en ratones *in vivo* y no produce daño genético en células de médula ósea en hamsters. Sin embargo, uno de sus metabolitos minoritarios, 4-trifluorometilanilina (TFMA), induce mutagenicidad en variados ensayos y clastogenicidad en células de hamsters *in vitro*^{1,2}.

Datos en Humanos: Leflunomida no es considerado genotóxico en humanos. Además, los niveles de TFMA en humanos es muy bajo como para considerar un riesgo de genotoxicidad².

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: Los riesgos del uso de leflunomida están asociados a dosis terapéuticas. Por esta razón, no se podría considerar un riesgo, la exposición a bajas dosis.

Exposición Ocupacional: No hay información disponible.

Vías de absorción: Leflunomida se absorbe por vía oral¹.

Observación: El riesgo en humanos es el de daño reproductivo (teratogenicidad), por lo que en condiciones normales (no embarazo), la exposición a leflunomida no presentaría riesgos importantes.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Brent R.L. Teratogen Update : Reproductive risks of Leflunomide (Aravatm); a pyrimidine synthesis inhibitor; counseling women taking Leflunomide before or during pregnancy and men taking Leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001; 63: 106-112.

FICHA: **AZATIOPRINA**

CAS No: 446-86-6

Clasificación Terapéutica : Inmunosupresor.
Inmunosupresor- Antirreumático.
Agente Antineoplásico.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en animales: Evidencia limitada de carcinogenicidad en animales. Estudios indican desarrollo de linfomas en ratones luego de la administración intraperitoneal, intramuscular y subcutánea de azatioprina. También se ha observado desarrollo de carcinomas en ratas luego de la administración oral de azatioprina. Sin embargo, tales estudios presentaron limitaciones en su diseño².

Datos en humanos: Evidencia suficiente de carcinogenicidad en humanos. En pacientes transplantados renales con terapia de azatioprina, se ha observado desarrollo de linfomas no Hodgkin, cáncer de piel y carcinoma hepatobiliar².

Se han presentado leucemia mieloide aguda y tumores en pacientes con artritis reumatoídea y transplantados renales que reciben azatioprina como terapia^{1,4}.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en animales: Evidencia suficiente de teratogenicidad en animales de experimentación. Azatioprina es teratogénico en conejos y ratones a dosis equivalentes en humanos (5 mg/Kg al día) presentándose anomalías viscerales y malformaciones esqueléticas⁵.

Datos en humanos: Se ha reportado inmunodeficiencia severa en recién nacidos cuyas madres recibieron 125 mg de azatioprina y 12.5 mg de prednisona diarios durante el embarazo. Sin embargo la asociación entre estas anomalías y la administración de azatioprina no ha sido determinada⁵.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Evidencia suficiente de mutagenicidad en bacterias y ratones³.

Azatioprina es clastogénica en linfocitos humanos *in vitro* a dosis de 50 µg/mL^{3,5}.

Datos en humanos: Evidencia limitada de mutagenicidad en humanos. Se ha reportado anomalías cromosomales en pacientes con administración de azatioprina, pero estas anomalías fueron revertidas con la suspensión del tratamiento⁵.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: Las vías de absorción son por ingestión, inhalación y contacto dérmico. La exposición ocupacional puede ocurrir durante la manufactura, formulación, empaquetamiento y administración de azatioprina⁶.

Referencias:

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1987, Supplement 7: 119.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1981, vol 26: 41.
4. Krishnan K, Adams P, Silveira S, Sheldon S, Dabich L. Therapy-related acute myeloid leukaemia following immunosuppression with azathioprine for polymyositis. *Clin Lab Haematol*. 1994;16(3):285-289.
5. International Programme on Chemical Safety. IPCS. INCHEM. Poison Information Monographs. Azathioprine. 1996. [[http://www. Inchem.org](http://www.Inchem.org)] (consultado en Agosto de 2004).
6. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.

FICHA: **CICLOSPORINA**

CAS No: 59865-13-3

Clasificación Terapéutica: Inmunosupresor.

Clasificación de riesgo:

5. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Evidencia limitada en animales de experimentación². En estudios a largo plazo se observó desarrollo de linfomas en ratones hembras y adenomas hepatocelulares en ratones machos que recibieron 4mg/Kg de ciclosporina al día¹. En seguimientos de administración a largo plazo en ratas, se observó desarrollo de adenomas de células pancreáticas a dosis 0.01-0.16 veces la dosis de mantención para humanos. El desarrollo de adenomas hepatocelulares y pancreáticos en ratones y ratas parece no estar relacionado con las dosis¹.

Datos en Humanos: Evidencia suficiente. Numerosos reportes de caso describen desarrollo de linfoma y cáncer de piel en pacientes transplantados, pacientes con psoriasis y pacientes con artritis reumatoídea tratados con ciclosporina, ya sea sola o en combinación con otros inmunosupresores^{1,3}. Al parecer el riesgo de carcinogenicidad es dosis dependiente⁴.

6. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Evidencia limitada. Esterilidad sólo a altas dosis en animales de experimentación, mortalidad fetal en animales de experimentación a dosis tóxicas (ratas y conejos)². Se observó toxicidad fetal en animales a dosis 0.8-5.4 veces la dosis de mantención en humanos¹. También hay estudios que indican un retardo en el crecimiento de conejos recién nacidos cuyas madres fueron expuestas a ciclosporina vía subcutánea, a dosis de 20 mg/Kg dos veces por semana⁵.

Datos en Humanos: Evidencia limitada. En mujeres tratadas con ciclosporina durante el embarazo, se observaron nacimientos prematuros y un reducido peso neonatal¹. Sin embargo estudios indican que, a largo plazo, no hay efectos adversos físicos, inmunológicos o de desarrollo neurológico, en niños nacidos de madres tratadas con ciclosporina durante el embarazo⁶.

7. Genotoxicidad:

Datos experimentales: no hay evidencia en animales de experimentación (mamíferos y bacterias)^{1,2,3}.

Hay evidencia de mutación en linfocitos humanos *in vitro*^{1,2}.

Datos en Humanos: Evidencia limitada de mutagenicidad. Se ha reportado un aumento en la incidencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos de riñones de pacientes transplantados^{2,3}.

8. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible. Sin embargo, las referencias consultadas indican un aumento del riesgo mientras mayor es la dosis de exposición.

Exposición Ocupacional: La vía de absorción es oral y parenteral. Puede ocurrir durante la formulación, empaquetamiento de las soluciones y durante la administración por parte de profesionales de la salud³.

Referencias

7. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
8. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1990, vol 50: 77.
9. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002.
10. Ryffel, B. The carcinogenicity of Cyclosporin. *Toxicology* 1992; 73: 1-22.
11. Stein H.M., Blount L. The effect of prenatal cyclosporine on fetal rabbit growth and the myocardial beta adrenergic receptor-cyclic AMP pathway. *Pediatric Research* 1995; 37(4 Pt 2):80A.
12. Rieder MJ., M^o Lean J.L., Morrison C., Mitchell B., Lazarovits A.I., Muirhead N. Long-term follow-up of children with utero exposure to immunosuppressives. *Teratology* 1997; 55(1):102.

FICHA: **MICOFENOLATO**

CAS No: 128794-94-5

Clasificación Terapéutica: Inmunosupresor.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No hay evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas a dosis sobre 180 mg/Kg de peso y 15 mg/Kg de peso, respectivamente, durante 104 semanas. Las mayores dosis probadas, para ratones y ratas, fueron 0,5 veces y 0,08 veces, respectivamente, la dosis clínica recomendada de 2 g al día (luego de hacer la corrección por diferencia de área superficial corporal). Tales dosis fueron consideradas adecuadas para evaluar el riesgo potencial en humanos¹.

Datos en Humanos: La inmunosupresión en pacientes transplantados está asociado a un incremento de desordenes linfoproliferativos benignos y malignos, linfomas y cáncer de piel. El riesgo parece estar más relacionado con la intensidad y duración de la inmunosupresión que con el uso de algún agente específico^{1,2,3}.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: En estudios en ratas macho a dosis sobre 20 mg/Kg al día (0,1 veces la dosis clínica recomendada, corregida por diferencia de área superficial corporal), no se encontró efectos en la fertilidad. En ratas hembras, a dosis oral de 4,5 mg/Kg de peso al día (0,02 veces la dosis clínica recomendada) no se encontró efectos en fertilidad o en parámetros reproductivos¹.

En ratas a dosis oral de 4,5 mg/Kg de peso al día (0,02 veces la dosis clínica recomendada, corregida por diferencia de área superficial corporal), se observaron malformaciones en descendencia, sin causar toxicidad en las madres. En ratas y conejos, a dosis orales de 6 mg/Kg de peso al día y 90 mg/Kg de peso al día respectivamente (0,03 y 0,92 veces la dosis clínica recomendada corregida por diferencia de área superficial corporal), se observaron abortos y malformaciones, sin causar toxicidad en las madres¹.

Datos en Humanos: No hay estudios bien controlados que demuestren daño reproductivo o teratogenicidad en humanos¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Micofenolato es genotóxico en el ensayo linfoma/timidinquinasa de raton y en ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*¹.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

Exposición Ocupacional: La vía de absorción es oral y parenteral¹. Puede ocurrir durante la formulación, empaquetamiento de las soluciones y durante la administración por parte de profesionales de la salud.

Observación: En terapias con micofenolato, el efecto adverso hematológico más común es leucopenia. También se ha reportado anemia⁴.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Prod Info CellCept, Roche Laboratories, 2003.
3. Lipsky J., Mycophenolate mofetil. (Drug Profile) *The Lancet*, Nov 16, 1996. 348; 9038: 1357(3).
4. Sievers T.M., *Journal of Pharmacy Practice* 2003. 16;6: 401-413.

FICHA: **TACROLIMUS**

CAS No: 104987-11-3.

Clasificación Terapéutica : Inmunosupresor.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en animales: No hay evidencia de carcinogenicidad en animales de experimentación (mamíferos y bacterias)¹.

Con respecto al uso tópico de tacrolimus, estudios realizados en ratones indican una marcada formación de tumores en la piel².

Datos en humanos: Evidencia limitada. Hay incremento de riesgo de desarrollar linfoma y cáncer en la piel con el uso de inmunosupresores. El riesgo parece estar relacionado mas bien, con la intensidad y duración de la inmunosupresión que con el uso de algún Inmunosupresor específico¹.

Con respecto al uso tópico de tacrolimus en caso de dermatitis atópica, el uso prolongado de éste, podría inducir carcinogénesis en piel de humanos².

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en animales: A dosis de 0.32 y 1 mg/Kg/día vía oral (0.33 y 1 veces la dosis recomendada en humanos) durante la organogénesis en conejos, se asoció con un incremento de toxicidad maternal y un aumento en la incidencia de abortos. También está asociado el uso a altas dosis con un aumento en la incidencia de malformaciones (1mg/Kg/día en conejos). A dosis de 3.2 mg/Kg/día vía oral (1.5 veces la dosis clínica recomendada en humanos) durante organogénesis en ratas se asoció con toxicidad maternal y disminución en el número de nacidos vivos, peso corporal de los recién nacidos y viabilidad¹. No hay evidencia de daño en fertilidad en animales de experimentación¹.

Datos en humanos: No hay evidencia de teratogenicidad o daño reproductivo³. Sin embargo se recomienda el uso de tacrolimus en ausencia de alternativas más seguras. Se debe excluir el embarazo antes de comenzar administración de tacrolimus⁴.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: No hay evidencia en animales de experimentación (bacterias y mamíferos)¹.

Datos en humanos: No hay evidencia de genotoxicidad en humanos¹.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: Los riesgos de la exposición a tacrolimus están asociados a altas dosis y prolongados períodos de exposición.

Exposición Ocupacional: Las vías posibles de absorción no están descritas. Sin embargo datos farmacocinéticos de pomada de tacrolimus, indican que la absorción de éste en la piel sana o dañada es mínima⁴.

No obstante, debido al riesgo de carcinogenicidad en la piel, el contacto dérmico por períodos prolongados debe ser evitado.

Referencias:

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *British Journal of Dermatology* 2003; 149:960-967.
3. Kainz A, Harabacz I, Gadgil s, Hagiwara D, for the Global Fujisawa Group. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated with Tacrolimus systemically. *9th Congres of the European Society for Organ Transplantation* 1999.
4. Monografía de Prograf[®]. Fujisawa S.A. 1996.

FICHA: **RIBAVIRINA**

CAS No: 36791-04-5

Clasificación Terapéutica: Antiviral

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No está determinado si ribavirina es carcinogénico. Estudios en ratas con alimentación crónica de 16-100 mg/Kg al día (equivalente a 2.3-14.3 mg/Kg al día en humanos según ajuste de área superficial corporal), indican que ribavirina podría inducir la aparición de tumor benigno mamario, tumores pancreático, pituitario y adrenal¹.

Datos en Humanos: Ribavirina podría ser considerado potencialmente carcinogénico debido a los resultados positivos en distintos ensayos de genotoxicidad¹.

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Ribavirina ha demostrado ser teratogénico en la mayoría de los estudios realizados a distintas especies animales¹. Estudios preclínicos en roedores han demostrado la incidencia de malformaciones en extremidades, espina dorsal, costillas, paladar, ojos y sistema nervioso central, además de retardo en el crecimiento y muerte fetal².

Datos en Humanos: Ribavirina podría causar toxicidad al feto, basado en el efecto teratogénico producido en estudios en animales. Está contraindicado el uso de ribavirina durante el embarazo y luego de seis meses desde la supresión de la administración¹.

También se ha sugerido el efecto teratogénico en la descendencia de hombres expuestos a ribavirina antes de la concepción, debido a una posible acumulación de ésta en espermatozoides².

Sin embargo, no existe evidencia experimental ni clínica de defectos en nacimientos después de la exposición de los padres a ribavirina. Incluso se han reportado dos casos de nacimientos normales a pesar de la exposición paterna a ribavirina. En ambos casos, el padre estuvo bajo tratamiento con ribavirina e interferon- α por hepatitis crónica C, durante el cual la pareja quedó embarazada. Los embarazos fueron normales y los resultados sin anomalías congénitas ni defectos en el desarrollo².

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Ribavirina aumenta la incidencia de transformaciones celulares y mutaciones en fibroblastos de ratón a concentraciones de 0.015 mg/mL y en células de linfoma a concentraciones de 0.03-5 mg/mL. En el ensayo de micronúcleos de ratón, ribavirina fue clastogénico a dosis intravenosa de 20-200 mg/Kg (equivalente a 1.67-16.7 mg/Kg al día en humanos según ajuste de área superficial corporal). Ribavirina no fue mutagénico en el ensayo letal dominante en ratas a dosis intraperitoneal de 50-200 mg /Kg por 5 días (equivalente a 7.14-28.6 mg/Kg al día en humanos según ajuste de área superficial corporal)¹.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: Estudios demuestran una relación entre exposición crónica de ribavirina y aumento en la incidencia de lesiones vasculares en ratones y degeneración retinal en ratas¹.

Datos en Humanos: Los efectos adversos se presentan a dosis terapéuticas de ribavirina y dependen directamente de las dosis y duración de exposición¹.

Exposición Ocupacional: Debido al efecto teratogénico en animales y a la falta de datos que indiquen los niveles de seguridad de la exposición a la forma aerosol de ribavirina, algunos expertos indican que tal exposición por parte de mujeres embarazadas, podría significar un riesgo para el feto¹.

Existe evidencia de varios estudios en los cuales personal de salud expuesto a ribavirina, debido al contacto con pacientes bajo tratamiento de inhalación de ribavirina, ha presentado mínimos niveles de ésta en la orina y eritrocitos (ribavirina y sus metabolitos se acumulan en eritrocitos) y concentraciones indetectables en el plasma, además de la ausencia de efectos adversos atribuibles a la droga. Pero en un estudio, la concentración de ribavirina fue medible en el 65% de enfermeras encargadas de niños bajo tratamiento de ribavirina aerosol con concentraciones urinarias de 4.25 ng de ribavirina por mL de creatinina. No obstante, sólo se ha estudiado un número reducido de personas¹.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados en personal de salud expuesto a ribavirina aerosol incluyen irritación de ojos, nariz y garganta, faringitis, congestión nasal, dolor de cabeza, vértigo, fatiga, rash, broncoespasmo y dolor torácico. En la mayoría de los casos, los efectos adversos cesaron luego del término de la exposición. Sin embargo, no está establecida una relación causal entre varios de estos efectos y la exposición a ribavirina¹.

Debido a la incertidumbre acerca del potencial riesgo, se deben desarrollar procedimientos que minimicen la exposición ambiental a ribavirina aerosol¹.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. Hegenbarth K., Maurer U., Kroisel P., Fickert P., Truner M., Stauber R. "No evidence for mutagenic effects on Ribavirin: Report of two normal pregnancies". *American journal of Gastroenterology*. 2001; 96(7): 2286.

FICHA: **ZIDOVUDINA (AZT)**

CAS No: 30516-87-1

Clasificación Terapéutica : Agente Antiviral
Agente Antiretroviral.

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: Existe evidencia de carcinogenicidad en animales. En dos estudios en ratones, la administración de zidovudina por cebadura, indujo la aparición de carcinoma vaginal. También la administración intravaginal de zidovudina sola y en combinación con interferon- α , aumentó la incidencia de carcinoma vaginal. En ratas, hubo una baja incidencia de tumores vaginales a altas dosis².

Las dosis que producen tumores en ratones o ratas, equivalen, según medición de área bajo la curva, aproximadamente a 3 y 24 veces, respectivamente, la exposición humana a dosis de 100 mg cada 4 horas¹.

En un estudio en ratones, la administración transplacental de máximas dosis toleradas de zidovudina, resultó en un aumento en la incidencia y multiplicidad de tumores pulmonares y hepáticos, además de un aumento en la incidencia de tumores del tracto reproductivo en hembras^{1,2}.

También se observó un incremento en la incidencia de carcinomas vaginales luego de la administración transplacentaria y postnatal (24 meses) de dosis de 20 ó 40 mg/Kg de peso al día de zidovudina (aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en humanos)^{1,2}.

Datos en Humanos: No existe evidencia de carcinogenicidad en humanos. Sin embargo, zidovudina se considera como un agente posiblemente carcinogénico².

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: Estudios en ratas, ratones y monos a los cuales se les administró zidovudina de manera transplacentaria, demostraron un no incremento en la frecuencia de malformaciones. Pero otros estudios indican un aumento en el número de resorciones fetales y una disminución del peso fetal, después de la administración oral de 200-500 mg/Kg de peso al día durante la gestación².

Datos en Humanos: Zidovudina atraviesa la placenta por difusión pasiva bidireccional, además, la droga y sus metabolitos (monofosfato y

glucuronido) han sido detectados en el tejido fetal (tejido de hígamo, músculo y sistema nervioso central)^{1,2}.

Estudios en niños de 4 años de edad y más, que estuvieron expuestos a zidovudina en el útero y por más de seis meses después del nacimiento, demuestran que no hay evidencia de un aumento en la incidencia de anomalías en el desarrollo estructural o disfunción cognitiva o inmune².

Zidovudina es distribuida en la leche materna. En un estudio en mujeres infectadas con HIV en donde recibieron una dosis simple de 200 mg, las concentraciones de la droga halladas en la leche fueron similares a las concentraciones séricas¹.

No existe evidencia de efectos en la fertilidad al administrar zidovudina a ratas machos y hembras a dosis sobre siete veces la dosis usual en humanos adultos (corregido por área superficial corporal)¹.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: Zidovudina es incorporado en el DNA nuclear y mitocondrial de cultivo de células de mamíferos y de células de animales de experimentación. Esto causa mutaciones, siendo esto consecuente con la acción terminadora de cadena que posee zidovudina. Esto produce un efecto clastogénico en cultivo de células humanas y en ratones expuestos a dosis altas o clínicamente relevantes².

zidovudina es mutagénico en el ensayo de linfoma de ratón, positivo en ensayo de transformación celular *in vitro* y en ensayo de micronúcleos de ratón y rata luego de repetidas dosis. Además es clastogénico en el ensayo citogenético usando cultivo de linfocitos humanos¹.

Datos en Humanos: Zidovudina es incorporado en el DNA nuclear y mitocondrial de células humanas².

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay incidencia de aparición de tumores en estudios en animales con tratamientos a bajas dosis¹.

Datos en Humanos: La toxicidad de zidovudina está relacionada con las dosis terapéuticas.

Exposición Ocupacional: Se deben aplicar medidas de seguridad debido a la posible carcinogenicidad de zidovudina. Tales medidas son las recomendadas para la manipulación en general de agentes carcinogénicos.

Se ha reportado reacciones tales como rash prurítico en abdomen, espalda y extremidades, fiebre, náusea, dolor de cabeza, vómito, linfocitopenia y elevación de enzimas hepáticas en adultos saludables que estaban recibiendo zidovudina en conjunto con zalcitabina como profilaxis debido a la exposición ocupacional a HIV¹.

Referencias

1. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC. Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans;2000, vol 76: 73.

FICHA: **BCG VACUNA**

Clasificación Terapéutica : Vacuna

Clasificación de riesgo:

1. Carcinogenicidad:

Datos en Animales: No se ha evaluado el potencial carcinogénico y mutagénico de BCG¹.

Datos en Humanos: No se ha evaluado el potencial carcinogénico y mutagénico de BCG¹.

Sin embargo, existen ensayos clínicos cuyos resultados indican un aumento en la incidencia de linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemia y linfosarcomas tras la administración de BCG².

2. Teratogenicidad o Daño Reproductivo:

Datos en Animales: No se han realizado estudios de reproducción en animales³.

Datos en Humanos: No se sabe si BCG pueda causar daño al feto al ser administrado a mujeres embarazadas. Tampoco es conocido un efecto negativo en la capacidad de reproducción. Si embargo, se establece que la administración de BCG debe ser evitado en mujeres embarazadas a menos que haya un riesgo inevitable de infección por tuberculosis³.

3. Genotoxicidad:

Datos experimentales: No hay información disponible.

Datos en Humanos: No hay información disponible.

4. Toxicidad a bajas dosis:

Datos en Animales: No hay información disponible

Datos en Humanos: Se puede presentar reacciones locales y dermatológicas a BCG y esto tiende a ser severo en personas con previa inmunización con la vacuna BCG. Luego de la administración de la vacuna, entre 1-10% de los individuos presentan una severa o prolongada ulceración debido a una intensa destrucción de la piel³.

Exposición Ocupacional: Ya que vacuna BCG contiene agentes atenuados vivos de mycobacteria, existe un riesgo potencial de transmisión de infección. Es por esto que debe ser manipulado como un agente biopeligroso¹. Se ha reportado infección por BCG en personal de salud debido a la exposición accidental por pinchazo o daño en la piel durante la preparación de la vacuna para posterior administración. También se ha reportado infección en pacientes inmunodeprimidos a los cuales se les ha administrado drogas preparadas en áreas en donde se ha preparado BCG¹. Si BCG no puede ser preparada en una campana de biocontención, el preparador debe usar guantes, mascarilla y vestimenta para evitar una exposición inadvertida por parte de piel dañada o por inhalación de organismos de BCG. También se deben tomar precauciones principalmente en áreas de preparación común, para evitar la contaminación cruzada de productos parenterales con BCG¹.

Referencias

1. Prod Info Pacis^RBCG-Live, Bio-Chem Pharma Inc. [<http://www.fda.gov>] (Consultado en Noviembre de 2004).
2. Kendrick MA, Comstock GW. BCG vaccination and the subsequent development of cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1981 Mar; 66 (3):431-7.
3. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, Md: Customer Service Dept.