



**Uso de ciclofosfamida en orina como biomarcador de exposición en trabajadores expuestos  
afiliados a la Asociación Chilena de Seguridad entre enero de 2021 y diciembre de 2023**

**Estudiante: Guillermo Víctor Lermanda Holmgren.**

**Director de TFG: Reynaldo Andrés Concha Maureira.**

**Marzo 2025**

1. **Índice**
2. Resumen en español
3. Resumen en Inglés
4. Introducción
5. Preguntas de investigación
6. Objetivos
7. Metodología
8. Resultados
9. Discusión
10. Conclusiones
11. Bibliografía

## 2. Resumen.

**Introducción:** la ciclofosfamida es un agente quimioterápico alquilante utilizado en el tratamiento de diversos cánceres. Su uso se ha asociado con efectos mutagénicos y carcinogénicos, incluyendo leucemia mieloide aguda y cáncer de vejiga. Los trabajadores que manipulan este fármaco y fluidos corporales contaminados con el mismo, pueden ser propensos a desarrollar cánceres y otros efectos adversos, lo que lleva a la implementación de un programa de vigilancia epidemiológica para monitorear esta exposición.

**Objetivo:** evaluar la correlación entre los resultados de la medición de ciclofosfamida en orina como marcador de exposición laboral y la evaluación ambiental del agente en empresas afiliadas a la Asociación Chilena de Seguridad (Achs) entre 2021 y 2023. A partir de estos resultados y de la revisión de la literatura, describir y analizar los resultados de la vigilancia ambiental y de salud, junto con definir puntos críticos de la determinación analítica.

**Métodos:** el estudio es observacional descriptivo transversal. Se revisaron las nóminas de expuestos y los informes técnicos de las evaluaciones de vigilancia ambiental, así como los resultados de las evaluaciones de vigilancia de salud.

**Resultados:** se evaluaron 1464 trabajadores entre 2021 y 2023, con un promedio de 2,45 evaluaciones por trabajador. La mayoría de los trabajadores se encontraba en el grupo de riesgo NR 3, y el 81,63% eran mujeres. No se detectó ciclofosfamida en ninguna de las muestras analizadas. Se identificaron varios puntos críticos en los procesos preanalítico, analítico y postanalítico de la medición de ciclofosfamida en orina, incluyendo el momento de la toma de muestra, el almacenamiento y transporte de las muestras, y la elección de la técnica analítica.

**Conclusión:** la medición de ciclofosfamida en orina es útil como indicador de exposición, pero es necesario determinar si los resultados obtenidos en el tiempo que lleva implementado el programa pueden deberse a alguna falla de diseño o de ejecución del mismo. Es necesario profundizar en las posibles explicaciones de estos resultados y mejorar el proceso de vigilancia para asegurar su utilidad.

### 3. Resumen en inglés

#### **Use of Cyclophosphamide in Urine as a Biomarker of Exposure in Workers Exposed and Affiliated with the Chilean Safety Association between January 2021 and December 2023**

Introduction: Cyclophosphamide is an alkylating chemotherapeutic agent used in the treatment of various cancers. Its use has been associated with mutagenic and carcinogenic effects, including acute myeloid leukemia and bladder cancer. Workers who handle this drug and bodily fluids contaminated with it may be exposed to developing cancers and other adverse effects, leading to the implementation of an epidemiological surveillance program to monitor this exposure.

Objective: To evaluate the correlation between the results of cyclophosphamide measurement in urine as a marker of occupational exposure and the environmental assessment of the agent in companies affiliated with the Chilean Safety Association (Achs) between 2021 and 2023. Based on these results and the literature review, describe and analyze the results of environmental and health surveillance, along with defining critical points of the analytical determination.

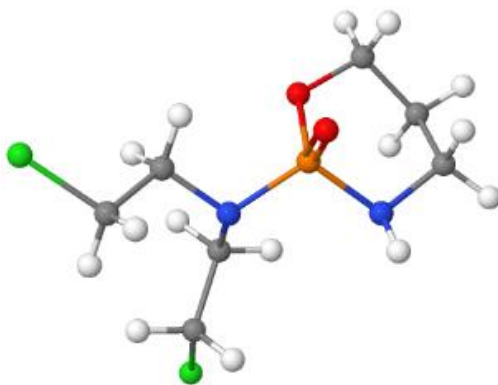
Methods: The study is a cross-sectional descriptive observational study. The lists of exposed workers and technical reports of environmental surveillance evaluations, as well as the results of health surveillance evaluations, were reviewed.

Results: 1464 workers were evaluated between 2021 and 2023, with an average of 2.45 evaluations per worker. Most of the workers were in the NR 3 risk group, and 81.63% were women. Cyclophosphamide was not detected in any of the analyzed samples. Several critical points were identified in the determination of cyclophosphamide in urine, including the timing of sample collection, storage and transportation of samples, and the choice of analytical technique.

Conclusion: The measurement of cyclophosphamide in urine is useful as an indicator of exposure, but it is necessary to determine whether the results obtained during the implementation of the program may be due to some design or execution failure. It is necessary to continue investigating the possible causes of these results and improve the surveillance process to ensure its usefulness.

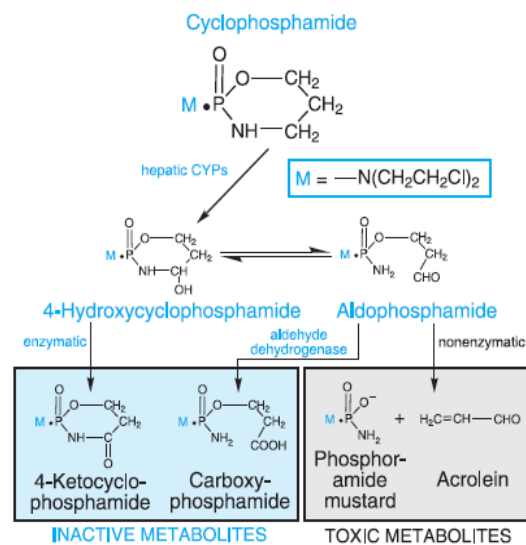
#### 4. Introducción.

La ciclofosfamida es un agente quimioterápico alquilante que lleva más de 60 años de uso en el manejo de diversos cánceres, incluyendo linfomas, leucemia linfocítica crónica y tumores sólidos, disponible para uso por vía oral e intravenosa. Pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas, por lo que su capacidad alquilante está dada por la presencia de un grupo bis(2-cloroetil). Su estructura se caracteriza por la sustitución del grupo metil de la mecloretamina por un anillo. Requiere una transformación metabólica en mostaza fosforamida para su efecto antineoplásico; y fue diseñada para que este paso se produzca directamente en el sitio de acción (Emadi et al., 2009).



**Fig 1. Estructura de la ciclofosfamida.**

Luego de su absorción es activada por hidroxilación en hígado, produciendo 4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida, que luego sufre nueva transformación (no enzimática) que resulta en la formación de dos metabolitos tóxicos (mostaza fosforamida y acroleína), ambos genotóxicos (Hartmann et al., 1995; Mcdiarmid et al., 1991).



**Fig 2. Metabolización de la ciclofosfamida.** (Goodman et al., 2006)

La concentración máxima en plasma ocurre una hora después de la absorción y la vida media de la ciclofosmida no transformada es de 7 horas. Se estima que alrededor de un 13% de la dosis de ciclofosfamida recibida es eliminada por orina, habiendo una relación entre la concentración urinaria del analito y su concentración plasmática, lo que permite su uso como marcador de exposición (Hedmer et al., 2007).

Los efectos mutagénicos y carcinogénicos de la ciclofosfamida están bien documentados desde la segunda mitad del siglo XX, pudiendo identificarse asociación con leucemia mieloide aguda y cáncer

de vejiga, por lo que está considerada como carcinogénica (Grupo 1) por la IARC («Cyclophosphamide», s. f.; National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2004). El riesgo aumentado de leucemia se ha descrito en personal médico y de enfermería que trabaja en oncología (Skov et al., 1990, 1992). También se ha descrito asociación con embarazos con resultados adversos, incluyendo muerte fetal, malformaciones y bajo peso al nacer (National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2004).

Los trabajadores pueden estar expuestos a ciclofosfamida y otros medicamentos peligrosos en actividades como la reconstitución y dilución de medicamentos en polvo o líquidos concentrados, la administración de medicamentos por vías intramuscular, subcutánea o intravenosa, y la manipulación de fluidos corporales y residuos contaminados. Además, el contacto con concentraciones medibles de estos fármacos en superficies de trabajo y productos finales, así como la generación de aerosoles durante la administración de medicamentos, también representan riesgo. La exposición depende de varios factores, como la cantidad de fármaco manipulado y las circunstancias de manipulación, la duración y frecuencia de la manipulación, el uso de elementos de protección personal, entre otros (National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2004).

#### 4.1. Vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a ciclofosfamida

El riesgo de carcinogénesis y otros efectos adversos a los que se exponen los trabajadores motivó que el Ministerio de Salud de Chile (Minsal) incluyera la ciclofosfamida como agente de riesgo en el *Protocolo de vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a citostáticos* (Ministerio de Salud (Chile), 2016), que establece los lineamientos técnicos para la implementación de vigilancia epidemiológica de centros de trabajo con exposición a estos agentes. El protocolo aplica tanto en establecimientos de salud como la industria farmacéutica y los centros de distribución, acopio y de manejo de residuos relacionados con la presencia de agentes citostáticos, y distingue dos tipos de vigilancia: la ambiental (de la exposición evidenciable en los lugares de trabajo) y de la salud (sobre la exposición y/o efectos medibles en los trabajadores expuestos).

**La vigilancia ambiental** incluye la realización de una evaluación cualitativa por parte del empleador, mediante una lista de chequeo autoaplicada y la estimación del nivel de exposición de los trabajadores mediante el índice de contacto citotóxico (ICC).

$$ICC = \frac{(Np + Na)}{Nh}$$

Donde

Np: Número de preparaciones realizadas por un trabajador durante un tiempo determinado.

Na: Número de administraciones realizadas durante un tiempo determinado.

Nh: Número de horas semanales efectivas realizadas en la tarea.

El resultado de este cálculo define tres niveles de exposición:

- NIVEL 1:  $ICC < 1$ .
- NIVEL 2:  $1 < ICC < 3$ .
- NIVEL 3:  $3 < ICC < 4,5$  (ningún trabajador puede exponerse a valores de ICC mayores a 4,5).

La **vigilancia de la salud** considera evaluaciones periódicas que incluyen la aplicación de una encuesta de salud, hemograma con recuento de reticulocitos y plaquetas anuales y la medición de ciclofosfamida en orina semestral para trabajadores expuestos a ciclofosfamida. El punto de corte para considerar el resultado de la medición de ciclofosfamida en orina como alterado es de  $2,3 \mu\text{g/L}$ , para una muestra tomada al término del tercer día de la semana laboral, o al final de la jornada laboral en caso de trabajo por turnos.

#### **4.2. Cuantificación de ciclofosfamida en orina como marcador de exposición**

La medición de ciclofosfamida en orina se ha propuesto en la literatura como marcador biológico de exposición. El uso de matriz orina en estos procesos tiene varias ventajas: la muestra se puede obtener fácilmente y de manera no invasiva y permite la obtención de una muestra abundante (lo que puede ser especialmente crítico en la determinación de analitos que se encuentran en baja concentraciones). Experiencias previas en esta línea han generado resultados variados. Evelo et al. reportan haber detectado ciclofosfamida en orina de 24 horas en 5 de 20 trabajadores evaluados en 1986, con resultados entre  $0,9$  y  $2,5 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  (Evelo et al., 1986). Palamini et al. reportan no haber detectado en ninguno de los 18 participantes de su estudio desarrollado en 2019 en Canadá, también en orina de 24 horas (Palamini et al., 2020). Baniyadi et al. reportan haber detectado ciclofosfamida en muestras de orina aisladas en 9 de 15 trabajadores de un servicio de oncología, aunque no todos estaban expuestos directamente a ciclofosfamida (por ejemplo, personal de secretaría) con resultados entre  $0,22$  y  $1,04 \mu\text{g/L}$  (Baniyadi et al., 2018).

Dado que el fármaco alcanza bajas concentraciones en el plasma de los trabajadores expuestos, se requiere un método analítico con suficiente sensibilidad para realizar la determinación. La cromatografía líquida de alta resolución con detector masa-masa se ha utilizado en experiencias previas. Es importante considerar algunos aspectos relacionados con las fases preanalítica y analítica de esta medición:

1. Momento del muestreo. Debido a la relativamente corta vida media del analito en plasma, es recomendable realizar la toma de muestra dentro de las primeras 7 horas posteriores a la exposición. El protocolo de vigilancia del Ministerio de Salud instruye realizar la medición al finalizar el tercer día de exposición.
2. Cantidad de muestra: en algunas experiencias se ha preferido la toma de orina de 24 horas para el análisis, que refleja en mejor medida la dosis absorbida.



3. Almacenamiento y conservación de las muestras. En experiencias previas se ha manejado las muestras congeladas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  con buenos resultados (Burgaz et al., 2002; Sessink et al., 1993). Es estable a la exposición a la luz y almacenamiento a pH 6,8 (Srikar et al., 2019).

#### **5. Pregunta de investigación.**

La medición de ciclofosfamida en orina, según lo indicado en el protocolo del Minsal difundido el año 2016 mediante resolución exenta N° 1093/2016 del Ministerio de Salud implementada el año 2021, no había sido analizada hasta hoy en función de su utilidad.

La pregunta que se busca responder es ¿cuál es la correlación que existe entre la evaluación ambiental de ciclofosfamida y la medición del indicador biológico en orina en los trabajadores expuestos?

## 6. Objetivos.

General:

Evaluar la correlación entre los resultados de la medición de ciclofosfamida en orina como marcador de exposición laboral a ciclofosfamida en trabajadores y la evaluación ambiental del agente realizada en empresas afiliadas a Achs entre 2021 y 2023.

Específicos:

1. Analizar los resultados de la vigilancia ambiental por citostáticos aplicada en centros de trabajo de entidades empleadoras afiliadas a Achs en periodo comprendido entre enero de 2021 y diciembre de 2023.
2. Analizar los resultados de la medición de ciclofosfamida en orina realizada en contexto de vigilancia de salud aplicada a trabajadores de entidades empleadoras afiliadas a Achs en periodo comprendido entre enero de 2021 y diciembre de 2023.
3. Definir puntos críticos de la determinación analítica del biomarcador ciclofosfamida en orina.
4. Describir el conjunto de resultados de vigilancia ambiental y de salud para correlacionar y analizar los resultados.

## 7. Metodología.

Estudio observacional descriptivo transversal, considerando las evaluaciones de vigilancia ambiental y de salud ejecutadas por equipos de vigilancia de la Asociación Chilena de Seguridad (Achs) en empresas afiliadas.

-Se ejecutó una revisión de la literatura a fin de entender el estado del arte respecto al uso de ciclofosfamida en orina en trabajadores expuestos para una mejor evaluación del uso y su utilidad como biomarcador de exposición.

### 7.1. Para el objetivo específico 1:

-Se revisaron las nóminas de expuestos y los informes técnicos de las evaluaciones de vigilancia ambiental ejecutadas por la Achs en centros de trabajo de entidades empleadoras afiliadas entre 2021 y 2023, accesibles a través de bases de datos de Achs. De los informes técnicos se obtuvo información acerca del grado de exposición de los trabajadores incluidos en el programa.

### 7.2. Para el objetivo específico 2:

-Se revisaron los resultados de las evaluaciones de vigilancia de salud ejecutadas por la Achs en trabajadores de entidades empleadoras afiliadas entre 2021 y 2023, accesibles a través de bases de datos de Achs (ID trabajador, sexo, fecha de nacimiento, región, grado de exposición, fecha de examen, resultado de examen – frecuencia de evaluación, promedio de N de evaluaciones por trabajador). La técnica analítica implementada por el laboratorio prestador es cromatografía líquida con detección de masas (LC-MS/MS), con un límite de detección de 0,07 µg/L. De los resultados se obtendrán los valores de ciclofosfamida en orina de los trabajadores expuestos.

### 7.3. Para el objetivo específico 3:

-Se definieron a partir de la revisión de la literatura y del análisis del protocolo los puntos críticos del proceso de determinación analítica de ciclofosfamida en orina instruido en el protocolo de vigilancia de Minsal.

### 7.4. Para el objetivo específico 4:

-Se hizo un análisis descriptivo de los datos obtenidos en las planillas Excel tanto de vigilancia ambiental como de la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos y de la correlación entre ambos resultados.

## 8. Resultados.

### 8.1. De la vigilancia epidemiológica por exposición a ciclofosfamida realizada en Achs entre 2021 y 2023

Se tuvo acceso a información de resultados de laboratorio correspondiente a evaluaciones de ciclofosfamida en orina tomadas a trabajadores en vigilancia de la salud informadas en Achs entre el 01/01/2021 y el 31/12/2023, correspondiente a 3585 análisis. Además, se tuvo acceso a la información de nivel de riesgo registrada para cada trabajador evaluado.

Los datos que se exponen a continuación corresponden a las evaluaciones de 1464 trabajadores. El promedio de evaluaciones por trabajador es de 2,45, distribuidas en un rango de una a siete evaluaciones para un mismo trabajador.

A continuación se describen los principales hallazgos de la revisión de resultados de las evaluaciones ambientales y de salud realizadas en el periodo estudiado.

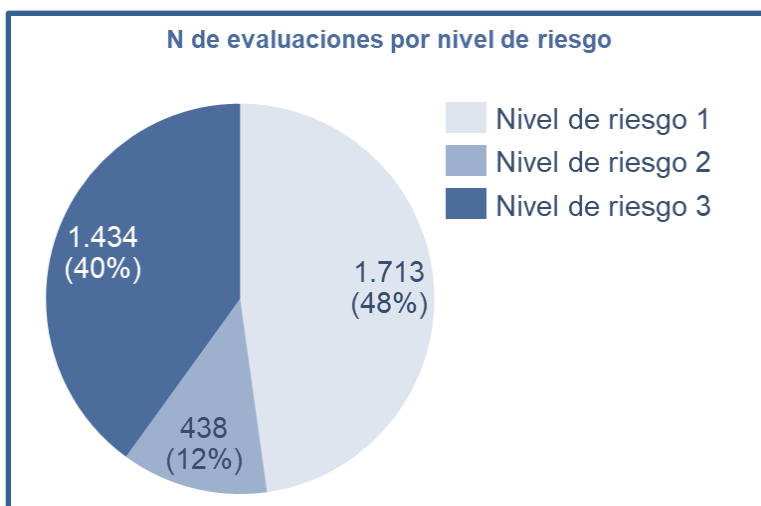


Gráfico 1. Número y porcentaje de evaluaciones según nivel de riesgo evaluado.

Como se observa en el gráfico número 1, de las 3585 evaluaciones de ciclofosfamida, el 48% se realizó en trabajadores con NR 1, siguiendo en frecuencia el NR 3 con un 40%. Solo un 12% fue realizado en trabajadores con NR 2.

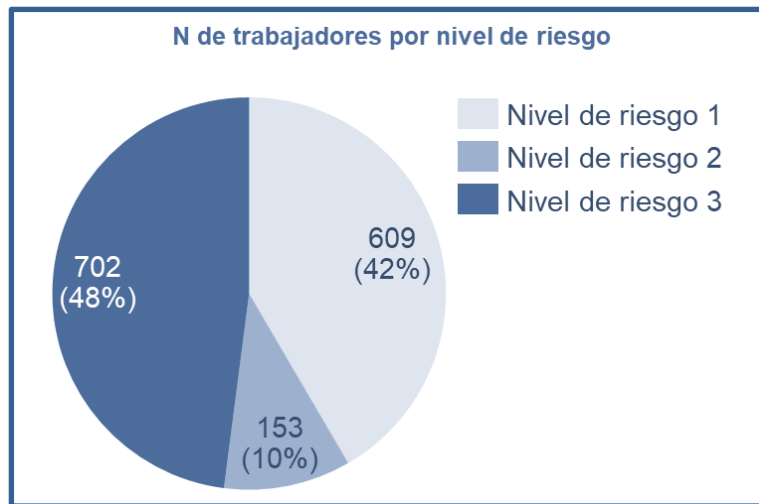


Gráfico 2. Se muestra el universo de trabajadores estudiados separados según el nivel de riesgo de cada uno. La mayoría de los trabajadores se encuentra en el grupo del NR 3, con un 48%. El NR 1 sigue en frecuencia con 42%, siendo minoritaria la representación del NR 2, con 10% de los casos.

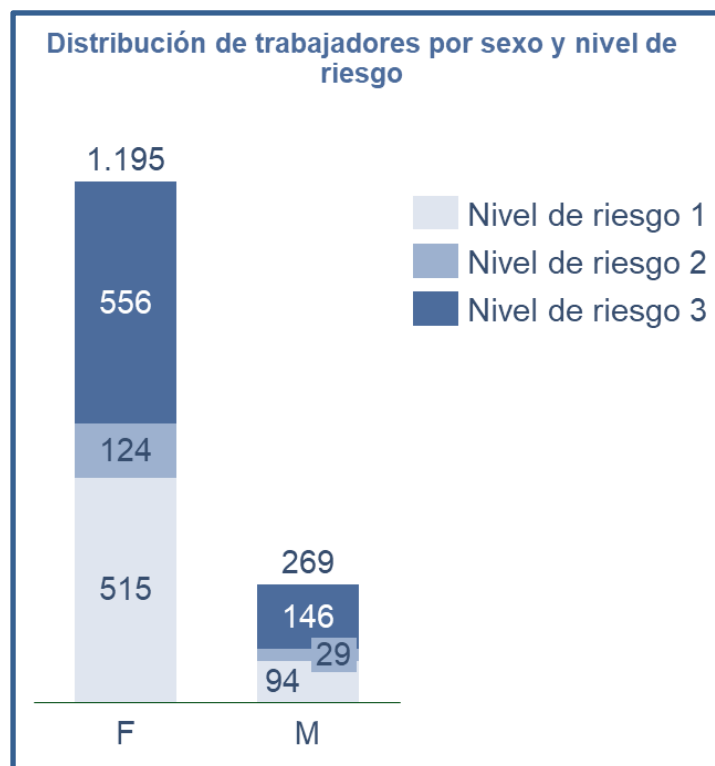


Gráfico 3. Se separa el universo por sexo. La mayoría de los trabajadores expuestos corresponde a mujeres (1195 contra 269 hombres), representando un 81,63% del universo de trabajadores evaluados.

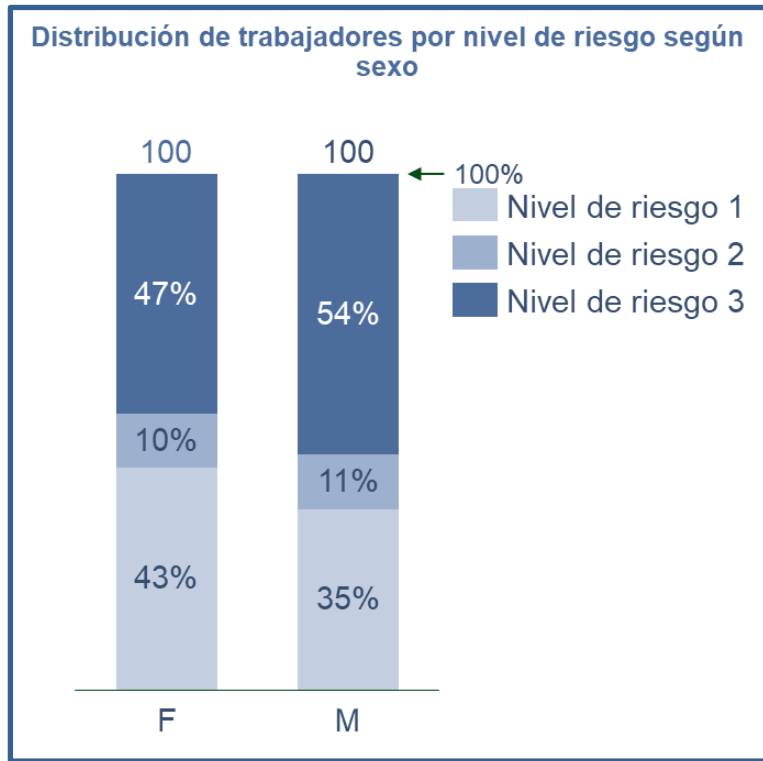


Gráfico 4. Distribución de niveles de riesgo según sexo. En ambos sexos hay mayor representación de exposición en NR 3, seguida por NR 1. En hombres la proporción del NR 3 es mayor que en mujeres (54 contra 47%).

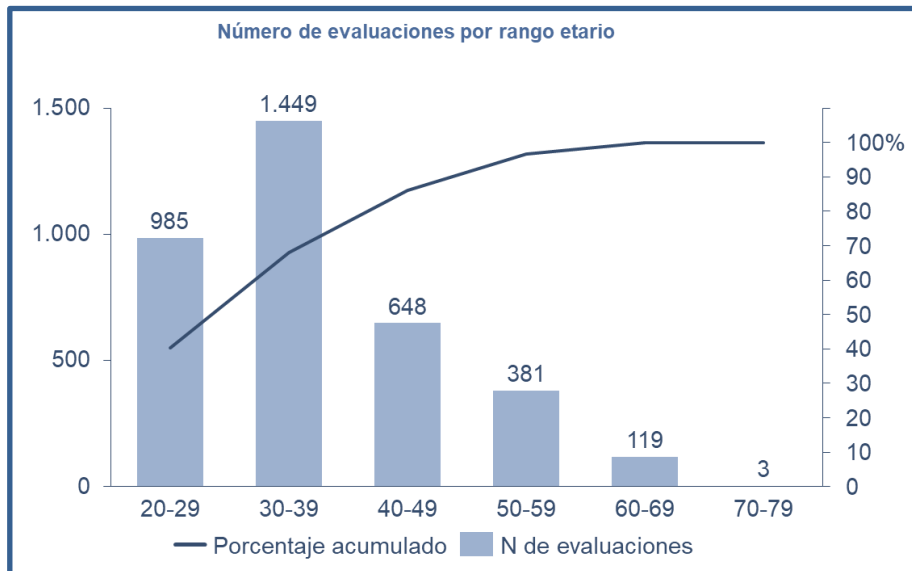


Gráfico 5. Histograma de frecuencias según rango etario del universo de trabajadores estudiados. La mayoría de los trabajadores del periodo seleccionado se encuentra entre los 20 y 39 años de edad, representando ambos un 68% del total. El rango de 30 a 39 años es el que tiene mayor representación.

NIVEL DE RIESGO	N° DE CASOS CON CICLOFOSFAMIDA POSITIVA
1	0
2	0
3	0

Tabla 1. Resultados de la medición de ciclofosfamida en orina según nivel de riesgo. En ninguna de las muestras evaluadas se observó biomarcador sobre el límite de detección del laboratorio (0,07 µg/L).

## 8.2. De la bibliografía, Puntos críticos en la determinación de ciclofosfamida en orina

### 1. Preanalíticos:

- a. De la definición del analito. Para cumplir con la definición de biomarcador ideal, un analito debería cumplir con ser simple y fiable en su obtención, específico, reflejo de cambios subclínicos y reversibles, con posibilidad de realizar un intervención relevante según su resultado y éticamente aceptable (Grandjean et al., 1994). La ciclofosfamida, como profármaco, es estable al compararla con sus metabolitos, con pocas posibilidades de biotransformarse fuera del organismo. Esto la convierte en un compuesto viable para su uso como indicador biológico, ya que se puede obtener directamente una molécula que representa la exposición que se está buscando.
- b. De la definición de la matriz: La matriz orina es conveniente por su obtención no invasiva y rápida. La elección de medir ciclofosfamida en una muestra puntual frente a hacerlo en orina de 24 horas puede influir en la representatividad de la medición.
- c. Del momento de la toma de muestra. La vida media del fármaco y las bajas dosis de exposición esperables en el personal evaluado convierten al momento de muestreo en un determinante crítico de la sensibilidad del análisis.
- d. De la toma de muestra. La contaminación de la muestra u obtención de insuficiente cantidad de muestra pueden interferir o hacer inviable la evaluación.
- e. Del almacenamiento y transporte de la muestra. El almacenamiento y transporte en condiciones inadecuadas pueden invalidar el resultado del análisis.

2. Analíticos

- a. Elección de la técnica analítica. La esperable baja concentración de analito en las muestras obtenidas de trabajadores expuestos hace necesaria la elección de una técnica capaz de la detección y cuantificación a bajas concentraciones.
- b. Calibración de los instrumentos
- c. Certificación de la calidad de los análisis. Hoy no existe un programa de evaluación de calidad de la técnica para el analito evaluado.

3. Postanalíticos

- a. Interpretación (definición del LTB). El límite de tolerancia biológica debería poder establecerse en base a un margen de seguridad que permita asegurar una baja o nula posibilidad de daño para el individuo expuesto. Sin embargo, muchas veces no se dispone de suficiente información para establecer este valor con seguridad.
- b. Validación del resultado.
- c. Transcripción.
- d. Almacenamiento posterior de las muestras.

## 9. Discusión.

En la evaluación ambiental se observa una tendencia evidente hacia los extremos (NR 1 y NR 3) en la determinación del grado de exposición. Aunque la intención del cálculo del ICC es determinar la intensidad de la exposición de manera objetiva, la forma de hacer el cálculo da mayor importancia a la concentración de tareas en un tiempo definido que a la cantidad real de tareas con exposición (Villaruel Cantillana, 2014). Así, un trabajador que tiene pocas interacciones con el agente, pero concentradas en pocas horas semanales, puede tener un mayor ICC que un trabajador que se expone frecuentemente durante más horas. Este autor considera que es posible que se esté subestimando la exposición laboral a citostáticos de trabajadores que ocupan gran parte de su jornada laboral a la manipulación de estos agentes.

Si bien la representación de los distintos niveles de riesgo es más o menos equitativa entre ambos sexos, se hace evidente que la exposición a citostáticos tiene una componente de género marcada, pudiendo decirse que es una problemática eminentemente femenina. Esto se debe a que existe una alta presencia femenina en las profesiones relacionadas con el cuidado de personas. Considerando lo anterior, cobra sentido el plantear que la aproximación al manejo de este riesgo debe ser abordada con perspectiva de género, considerando tanto la mayor exposición de este grupo, como los efectos específicos de esta exposición. Sería de utilidad, entonces, fijarse especialmente en los resultados adversos de embarazos en alguna investigación posterior, ya que la exposición, según este universo estudiado, se da principalmente en población joven en edad fértil.

Podemos ver que en este grupo la distribución de expuestos no es homogénea en cuanto a rango etario. Podría plantearse que la exposición a citostáticos se concentra en la primera mitad de la vida laboral de los expuestos, aunque para poder afirmar esto con seguridad sería necesario hacer el seguimiento de una cohorte o un estudio retrospectivo. Este punto puede tener especial relevancia al considerar la latencia que pudiera haber entre la exposición laboral y la presentación de cáncer atribuible a esta exposición, infiriéndose que un trabajador joven tendrá más tiempo para desarrollar enfermedad luego de la exposición.

Con respecto a la no detección del analito evaluado en ninguno de los trabajadores vigilados, se pueden considerar varias posibles causas, que pueden actuar de manera independiente o en conjunto y que pueden o no estar relacionadas con los puntos críticos definidos en el punto 8.2:

1. Elección del biomarcador: La ciclofosfamida es relativamente estable en la matriz orina y su medición se correlaciona con la presencia de este profármaco en el organismo. Sin embargo, la baja intensidad de la exposición, la que típicamente en el contexto ocupacional se caracteriza por ser de un perfil donde ingresan pequeñas cantidades del tóxico por largo tiempo de exposición, y teniendo en cuenta la farmacocinética de la ciclofosfamida, cuya vida media corta hace difícil su detección en este perfil de toxicidad crónica, aunque se realicen de

forma impecable los procesos preanalíticos y analíticos. Con lo planteado se puede generar la siguiente pregunta ¿es útil realizar la determinación de Ciclofosfamida en orina en poblaciones laborales crónicamente expuestas o es más útil su uso en accidentes relacionados con su manipulación?

2. Fallas en el momento de la toma de muestras. El DS 594 instruye que las muestras sean tomadas al término del tercer día de la semana laboral o al final de la jornada laboral para trabajos con sistemas de turno. Esta instrucción puede interpretarse de dos maneras: que la toma debe hacerse al final de un periodo de exposición de tres días o que debe hacerse dos días después de producirse la exposición. La primera interpretación tiene sentido si se considera la vida media de la ciclofosfamida, que puede determinar que el analito no sea detectado en caso de tomar la muestra al inicio de la semana, por ejemplo. La segunda interpretación induce a una toma de muestra muy alejada de la exposición, en cuyo caso sería muy difícil que se detecte el analito a menos que la exposición se haya dado a dosis muy altas.
3. Almacenamiento y transporte de las muestras. El muestreo en terreno, preferido por la menor interferencia con la labor asistencial de los trabajadores evaluados, agrega una dificultad adicional a la ejecución de la evaluación de salud. La necesidad de congelar las muestras antes de su transporte y almacenamiento supone un desafío operacional relevante por la poca o nula posibilidad de ejecución. Lo habitual en el transporte de muestras de orina tomadas en otras evaluaciones es hacerlo refrigeradas, no congeladas, lo que es de fácil implementación. Por otro lado, al considerar que el análisis de ciclofosfamida en orina hoy se ejecuta por un prestador único que no tiene presencia a nivel nacional necesariamente implica que el tiempo de transporte es variado y en algunos casos puede significar la recepción de la muestra por parte del laboratorio en un día distinto al del muestreo. En el registro de las evaluaciones de vigilancia de salud de Achs no se incluyen detalles sobre momento de muestreo ni de condiciones ni duración de almacenamiento y transporte de las muestras.
4. Falla en la implementación de la técnica analítica. La disponibilidad de solo un proveedor en nuestro país para ejecutar los análisis puede hacer que pase desapercibida una falla o desprolijidad en la ejecución de los análisis.
5. La implementación correcta de medidas preventivas destinadas a disminuir la exposición. Turci et al plantean que un resultado como este puede explicarse por la observancia de medidas preventivas y adherencia a procedimientos estandarizados en la manipulación de estas drogas en los lugares de trabajo, aunque recomiendan de todas maneras considerar la medición del indicador biológico como herramienta de evaluación de exposición (Turci et al., 2011). En 2014 Villarroel describe niveles de exposición altos en establecimientos en Chile,

con ICC mayores a 10 incluso en algunas unidades de preparación de citostáticos, situación que en la actualidad sería improbable si se cumple con lo definido por Minsal en el protocolo (Villaruel Cantillana, 2014).

## 10. Conclusiones.

La medición de ciclofosfamida en orina tiene utilidad como indicador de exposición a esta droga, pudiendo evidenciar una falla en la implementación de medidas preventivas durante la manipulación de este agente. El Minsal ha establecido un protocolo de vigilancia con mediciones semestrales en los trabajadores expuestos que se comenzaron a efectuar en 2021. Entre ese año y 2023 en empresas afiliadas a Achs se evaluó a 1464 trabajadores, en ninguno de los cuales se pudo detectar la presencia del agente en la orina. Este resultado es llamativo y puede tener diversas explicaciones; que puede incluir una buena gestión del riesgo por parte de los empleadores y la observancia estricta de medidas preventivas por parte de los trabajadores, pero también podría ser signo de que el proceso de vigilancia no está siendo bien realizado o su diseño no es adecuado y realmente no tiene utilidad.

Para justificar la continuidad de la vigilancia mediante medición semestral de ciclofosfamida en orina, este autor considera necesario que se continúe investigando sobre las posibles causas del resultado evidenciado en este análisis, lo que podría incluir el desarrollo de ensayos clínicos en que se comparen distintas tomas y manejo de muestras para que luego se evalúen los resultados de sus análisis en laboratorio. Esto podría apoyar o desestimar la utilidad de este analito, sobre todo por el desafío que supone la ejecución correcta del análisis en sus distintas etapas. El rendimiento de la medición de ciclofosfamida en orina como marcador de exposición se podría evaluar también en función de la dosis recibida, pudiendo proponerse que su uso tendría mayor utilidad ante exposición accidental a dosis altas mejor que a la exposición crónica.

Por otro lado, se levanta como oportunidad la de revisar y mejorar el ICC como elemento categorizador de exposición, ya que, al parecer, no sería un elemento que realmente refleje la exposición de los grupos de trabajadores debido a que no toma en cuenta elementos claves como podrían ser el uso de elementos de protección personal, las medidas ingenieriles para mitigar la exposición, entre otros factores.

### **Limitaciones**

Este análisis ha sido efectuado tomando en cuenta solo los resultados obtenidos por un organismo administrador de la Ley 16 744 (OAL), por lo que no puede interpretarse como representativo de la realidad nacional, en la que conviven a lo menos 5 OAL y múltiples empleadores y centros de trabajo con trabajadores expuestos.

## 11. Bibliografía.

- Baniasadi, S., Alehashem, M., Yunesian, M., & Rastkari, N. (2018). Biological Monitoring of Healthcare Workers Exposed to Antineoplastic Drugs: Urinary Assessment of Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 17(4), 1458-1464.
- Burgaz, S., Karahalil, B., Canli, Z., Terzioglu, F., Ançel, G., Anzion, R. B., Bos, R. P., & Hüttner, E. (2002). Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Human & Experimental Toxicology*, 21(3), 129-135. <https://doi.org/10.1191/0960327102ht230oa>
- Cyclophosphamide. (s. f.). En *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. International Agency for Research on Cancer (IARC). <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100A-9.pdf>
- Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009). Cyclophosphamide and cancer: Golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 6(11), 638-647. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146>
- Evelo, C. T. A., Bos, R. P., Peters, J. G. P., & Henderson, P. Th. (1986). Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 58(2), 151-155. <https://doi.org/10.1007/BF00380766>
- Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (Eds.). (2006). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (11th ed). McGraw-Hill.

- Grandjean, P., Brown, S. S., Reavey, P., & Young, D. S. (1994). Biomarkers of chemical exposure: State of the art. *Clinical Chemistry*, *40*(7), 1360-1362.  
<https://doi.org/10.1093/clinchem/40.7.1360>
- Hartmann, A., Herkommer, K., Glück, M., & Speit, G. (1995). DNA-damaging effect of cyclophosphamide on human blood cells in vivo and in vitro studied with the single-cell gel test (comet assay). *Environmental and Molecular Mutagenesis*, *25*(3), 180-187.  
<https://doi.org/10.1002/em.2850250303>
- Hedmer, M., Höglund, P., Cavallin-Ståhl, E., Albin, M., & Jönsson, B. A. G. (2007). Validation of urinary excretion of cyclophosphamide as a biomarker of exposure by studying its renal clearance at high and low plasma concentrations in cancer patients. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *81*(3), 285-293. <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0211-2>
- Mcdiarmid, M., Iype, P., Kolodner, K., Jacobsonkram, D., & Strickland, P. (1991). Evidence for acrolein-modified DNA in peripheral blood leukocytes of cancer patients treated with cyclophosphamide. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *248*(1), 93-99. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(91\)90091-2](https://doi.org/10.1016/0027-5107(91)90091-2)
- Ministerio de Salud (Chile). (2016). *Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Trabajadores Expuestos a Citostáticos*. Ministerio de Salud (Chile).  
[http://dipol.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/01/Protocolo-de-Vigilancia-a-Citost%C3%A1ticos.pdf](http://dipol.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/Protocolo-de-Vigilancia-a-Citost%C3%A1ticos.pdf)
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (2004, septiembre). *Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

- Palamini, M., Dufour, A., Therrien, R., Delisle, J.-F., Mercier, G., Gagné, S., Caron, N., & Bussi eres, J.-F. (2020). Quantification of healthcare workers' exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, and 5-fluorouracil by 24-h urine assay: A descriptive pilot study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(8), 1864-1870.  
<https://doi.org/10.1177/1078155220907129>
- Sessink, P. J. M., Scholtes, M. M., Anzion, R. B. M., & Bos, R. P. (1993). Determination of cyclophosphamide in urine by gas chromatography—Mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 616(2), 333-337.  
[https://doi.org/10.1016/0378-4347\(93\)80404-R](https://doi.org/10.1016/0378-4347(93)80404-R)
- Skov, T., Lynge, E., Maarup, B., Olsen, J., R orth, M., & Winthereik, H. (1990). Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *The Lancet*, 336(8728), 1446. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93148-I](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93148-I)
- Skov, T., Maarup, B., Olsen, J., Rorth, M., Winthereik, H., & Lynge, E. (1992). Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Occupational and Environmental Medicine*, 49(12), 855-861. <https://doi.org/10.1136/oem.49.12.855>
- Srikar, G., Mk. Chakradhar, D., Sunitha, A., & Sofia, B. (2019). Formulation and characterization of cyclophosphamide injections using lyophilization technique. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 6(3), 69-75.  
<https://doi.org/10.18231/j.ijpca.2019.014>
- Turci, R., Minoia, C., Sottani, C., Coghi, R., Severi, P., Castriotta, C., Del Bianco, M., & Imbriani, M. (2011). Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: The effect of quality assurance and adherence to guidelines. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(4), 320-332. <https://doi.org/10.1177/1078155210381931>



Villarroel Cantillana, E. (2014). Identificación, Análisis y Evaluación del Riesgo de Exposición

Ocupacional en Servicios de Preparación de Citostáticos de la Red Nacional de Prestadores.

*Ciencia & trabajo*, 16(49), 56-64.