

Grado de riesgo biológico al manipular toxina botulínica como medicamento

Degree of Biohazard When Handling Botulinum Toxin as A Medication

Marlene Denis Vidal^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0135-6581>

Marilyn Zaldívar Bermúdez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5763-0861>

Tairí Marín Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-2493-7669>

Edelys Pubillones Valdivia¹ <https://orcid.org/0000-0002-9179-3557>

Carlos Maragoto Rizo¹ <https://orcid.org/0000-0002-1618-5105>

Antonio Torres Valle² <https://orcid.org/0000-0001-9240-5977>

¹Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

²Universidad de La Habana, Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (InSTEC). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mdenis@neuro.ciren.cu

RESUMEN

Introducción: El uso de la toxina como medicamento constituye un riesgo biológico, debido a la presencia de la toxina, así como al uso indebido que se le puede dar.

Objetivo: Evaluar el grado de riesgo biológico al manipular toxina botulínica como medicamento.

Métodos: Estudio descriptivo transversal en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana, Cuba, en 2017. Se aplicó una lista de chequeo de riesgo biológico a 6 profesionales del área de tratamiento de toxina botulínica. El resultado integrado de la lista de chequeo se analizó a través del método semicuantitativo “ERBIO”.

Resultados: La probabilidad se catalogó de “media”, el cumplimiento de medidas de contención como “aceptable” y la exposición se consideró como “muy frecuente”.

Conclusiones: Se constató un grado de riesgo biológico “tolerable” al manipular la toxina botulínica como medicamento en el Centro Internacional de Restauración Neurológica. Esto implica que se deben considerar mejoras que no supongan una carga económica importante, que requerirán de comprobaciones periódicas para asegurar el mantenimiento de la eficacia de las medidas de control establecidas.

Palabras clave: contención de riesgos biológicos; exposición profesional; riesgos laborales; salud laboral; toxina botulínica tipo A.

ABSTRACT

Introduction: The use of the toxin as a medication constitutes a biological risk, due to the presence of the toxin, as well as the potential improper use.

Objective: To evaluate the degree of biological risk when Handling botulinum toxin as a medication.

Methods: A cross-sectional descriptive study was carried out at the International Center for Neurological Restoration, Havana, Cuba, in 2017. A biological risk checklist was applied to six professionals from the botulinum toxin treatment area. The integrated result of the checklist was analyzed through ERBIO semi-quantitative method.

Results: The probability was classified as medium. Compliance with containment measures was assessed as acceptable and the exposure was considered as very frequent.

Conclusions: A tolerable degree of biological risk was found when manipulating botulinum toxin as a medication at the International Center for Neurological Restoration. This implies that improvements should be considered not to imply a significant economic burden, which will require periodic checks to ensure the maintenance of the effectiveness of the established control measures.

Keywords: containment of biological risks; professional exposure; occupational hazards; occupational health; botulinum toxin type A.

Recibido: 06/08/2020

Aceptado: 22/08/2020

Introducción

La toxina botulínica es obtenida de *Clostridium botulinum* van Ermengem, una bacteria gram positiva, flagelada, esporulada y anaerobia obligada. La toxina está compuesta por una cadena pesada y una liviana unidas por un puente disulfuro. Ingresa al intestino junto a un alimento contaminado, el que es transportado posteriormente a través del epitelio intestinal sin dañar la mucosa y desde allí pasa hacia el torrente sanguíneo. Así, la toxina alcanza el sector presináptico de ganglios y uniones neuromusculares y a las sinapsis colinérgicas periféricas donde produce la enfermedad llamada botulismo.⁽¹⁾

La toxina botulínica es una de las paradojas de la medicina, ya que es una de las toxinas más potentes conocidas y, además, resulta útil en el tratamiento de muchas enfermedades. La bacteria puede encontrarse en cualquier lugar, tanto en la tierra como en el agua, sus esporas pueden permanecer en estado latente durante años y, en determinadas situaciones, germinar, producir la potente toxina y ser mortal en pequeñas cantidades. La bacteria, clásicamente, se desarrolla en conservas caseras en mal estado y, en muy raros casos, en las de origen comercial.⁽²⁾

Esta toxina es la sustancia de origen biológico más peligrosa para los seres humanos, ya que una cantidad 1000 veces más pequeña que un grano de sal puede matar a una persona. Eso hizo que sus primeros usos fueran como arma biológica.⁽³⁾

Se conoce su amplia aplicación de la toxina botulínica como medicamento con fines terapéuticos, son las enfermedades más tratadas las distonías focales, generalizadas y la espasticidad. Se usa en las afecciones palpebrales,⁽⁴⁾ afecciones otorrinolaringológicas⁽⁵⁾ y como uso estético.⁽⁶⁾ Este fármaco no es producido en Cuba, se importa para dar tratamiento a las personas que lo necesitan.

En el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) está organizada la Bioseguridad. Esto incluye la declaración de la Política, existencia de un funcionario designado para la misma y un Reglamento General, en el que están contemplados los aspectos esenciales que exige la legislación vigente en materia

de Bioseguridad. El departamento encargado de aplicar la toxina botulínica, aunque está exento del Reglamento de Bioseguridad, sigue algunos lineamientos generales.

El uso de la toxina como medicamento no es objeto de estudio de la Bioseguridad; no obstante, el riesgo biológico está presente debido al posible uso indebido que se le puede dar. En este sentido, se ha registrado que en estas condiciones el riesgo de exposición se debe a la presencia de la toxina y no a un potencial de infección de los organismos que la producen. Un incidente puede ocurrir por punción con aguja, ingestión, contacto con las membranas mucosas (boca, nariz, ojos), absorción a través de la piel no intacta e inhalación, en este último caso si se apretara la jeringuilla con restos del medicamento,⁽⁷⁾ eventos que se repiten sobre el mismo personal, los mismos trabajadores, ya que son las mismas personas las que aplican el fármaco, de forma continuada.

Es por eso que se recomiendan para estos casos prácticas de nivel de seguridad biológica-2 (BSL-2), equipos de contención e instalaciones con diseños adecuados para el trabajo con materiales conocidos que puedan tener el potencial de contener la toxina y se significa que el personal no involucrado directamente en los laboratorios, como el de mantenimiento, debe limitarse el acceso hasta después que todas las superficies de trabajo hayan sido descontaminadas.⁽⁸⁾

La aplicación de la toxina en Cuba tiene sus particularidades: a algunos pacientes se les proporciona para que la guarden en su hogar y la traigan al CIREN en el momento de aplicarse la terapia, lo que implica que además de almacenarse en las viviendas, la toxina es transportada, incluso hacia y desde las provincias. Otros centros de salud también proporcionan la toxina para pacientes que, a su vez, serán tratados en el CIREN. Especialistas de este centro han capacitado al personal de otras instituciones de salud para aplicar la toxina, pero es importante destacar que en ninguno de estos procesos ha estado incluida la Bioseguridad.

El uso de la toxina puede constituir un riesgo biológico, entendiendo el concepto de riesgo biológico como el efecto negativo sobre la salud que puedan tener los "microorganismos, con inclusión de los genéticamente modificados, cultivos celulares y endoparásitos, susceptibles de originar cualquier tipo de infección, alergia o toxicidad".⁽⁹⁾ Además, el estudio de las causas de las posibles amenazas

y probables eventos no deseados y los daños y consecuencias que estas puedan producir.⁽¹⁰⁾

Por tanto, una forma de aumentar conocimientos sobre riesgo en el lugar de trabajo es realizar un análisis de riesgos sobre las tareas de los individuos. Esto constituye un procedimiento que lleva a integrar los principios y prácticas de salud y seguridad aceptadas en una operación en particular. En un análisis de riesgo, cada paso básico del trabajo se examina para identificar riesgos potenciales y determinar la forma más segura de hacer el trabajo.⁽¹¹⁾

Al considerar la potencialidad de la toxina como arma biológica y la probabilidad de su uso para el bioterrorismo en el departamento que se dedica a su aplicación, resultaría importante realizar una evaluación del riesgo biológico, lo que permitiría proponer medidas adicionales de Bioseguridad específicas para las características del área, al reglamento ya existente.

Con los antecedentes descritos, se planteó como objetivo del estudio: evaluar el grado de riesgo biológico al manipular la toxina botulínica como medicamento.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), La Habana, en 2017. Se aplicó una lista de chequeo de riesgo biológico (Anexo) a 6 integrantes del departamento de aplicación de toxina botulínica. Predominó unidad de criterios en la mayoría de las respuestas de los encuestados sobre las características del departamento. Se analizó el resultado de la lista de chequeo a través del método semicuantitativo “ERBIO”.⁽⁹⁾ Este método considera que se deben identificar tres parámetros básicos inicialmente: el agente biológico (*Clostridium botulinum*), el huésped (trabajador expuesto al posible riesgo biológico) y el medio ambiente laboral. Se evaluaron cuatro factores, por medio de los que se estimó el grado del riesgo basado en su valoración:

1. Exposición

Ocasional: cuando los trabajadores están expuestos a un agente biológico al menos una vez al mes o en un 0,1-1 % del tiempo de trabajo.

Irregular: cuando están expuestos a un agente biológico al menos una vez a la semana o en un 1 a 5 % del tiempo de trabajo.

Frecuente: cuando están expuestos a un agente biológico al menos una vez al día o en un 5 a 10 % del tiempo de trabajo. *Muy frecuente*: cuando están expuestos a un agente biológico al menos una vez en una hora o de 10 a 50 % del tiempo de trabajo. *Continua*: cuando están expuestos a un agente biológico durante toda la jornada o más del 50 % del tiempo de trabajo.

El cálculo de este aspecto se realizó por semana, para esto se consideró la cantidad de horas en que los trabajadores aplican el medicamento por semana y se dividió entre 44 horas laborales que tiene cada semana, de forma general.

2. Cumplimiento de medidas de contención

Para obtener el grado de cumplimiento, se utilizó una lista de chequeo que fue elaborada sobre la base de las establecidas en el Manual de Inspección de Seguridad Biológica,⁽¹²⁾ en este caso a partir de la L1, L2, L3 y L6 y posee 42 ítems (Anexo).

Una vez establecido el puesto de trabajo como zona con riesgo de exposición a riesgos biológicos, se aplicó la lista de chequeo pertinente y se cumplimentó indicando si cada ítem a valorar cumple, no cumple o no procede. A partir de aquí, se calculó el porcentaje de las medidas preventivas que se cumplen. El resto de las medidas preventivas, que son las que no se cumplen fueron las medidas preventivas que es necesario establecer para disminuir la exposición y la probabilidad de contacto de los trabajadores a los agentes biológicos, según la matriz establecida para ese fin (Tabla 1).

Tabla 1- Cálculo de las medidas de contención

Cumplimiento de las medidas de contención	Rango de valores (%)
Muy deficiente	< 25
Deficiente	25-50
Mejorable	50-75
Aceptable	75-100

El cumplimiento de las medidas de contención se ejecutó al 84 % de las mismas, lo que se verificó a través del resultado integrado de la lista de chequeo (Anexo).

3. Probabilidad

La probabilidad de materialización del riesgo estuvo dada por la frecuencia o por el tiempo de exposición al riesgo y por el estado de las medidas de control implantadas hasta el momento. Para obtener la probabilidad, se utilizó datos sobre el tiempo de exposición y el grado de cumplimiento de las medidas preventivas, según el tiempo de exposición como el tiempo que el trabajador dedica a tareas en las que puede estar expuesto o se encuentra en zonas donde puede haber exposición. La valoración se realizó sobre la base de lo expresado en la matriz ilustrada en el Cuadro 1.

Cuadro 1- Cálculo de la probabilidad

Cumplimiento de las medidas de contención	Nivel de exposición				
	Continuo	Muy Frecuente	Frecuente	Irregular	Ocasional
Muy deficiente	Muy alta	Muy alta	Alta	Alta	Media
Deficiente	Muy alta	Alta	Alta	Media	Baja
Mejorable	Alta	Media	Media	Baja	Baja
Aceptable	Media	Media	Baja	Baja	Baja

La probabilidad puede ser:

Baja: Situación en la que el nivel de contención fue aceptable y el nivel de exposición fue frecuente, irregular u ocasional, o bien cuando el nivel de contención fue mejorable y el nivel de exposición fue irregular u ocasional, o cuando el nivel de contención fue deficiente y el nivel de exposición fue ocasional. Se consideró una probabilidad baja cuando pueden existir pocos indicios de materialización del riesgo, es decir, el daño en los trabajadores ocurrió raras veces.

Media: Situación en la que el nivel de contención fue aceptable y el nivel de exposición fue continuo o muy frecuente, o bien en la que el nivel de contención fue mejorable y el nivel de exposición fue muy frecuente o frecuente, o bien en

la que el nivel de contención fue deficiente y el nivel de exposición fue irregular, o en la que el nivel de contención fue muy deficiente y el nivel de exposición fue ocasional. Se consideró una probabilidad media cuando pueden existir algunos indicios de materialización del riesgo, aunque el daño en los trabajadores fue poco probable que ocurra.

Alta: Situación en la que el nivel de contención fue mejorable y el nivel de exposición fue continuo, o bien cuando el nivel de contención fue deficiente y el nivel de exposición fue frecuente o muy frecuente, o bien cuando el nivel de contención fue muy deficiente y el nivel de exposición fue frecuente o irregular. Se consideró una probabilidad alta de materialización del riesgo cuando existieron grandes indicios, es decir, el daño ocurrió en algunas ocasiones. Es posible que, aunque no haya ocurrido antes no sería extraño que sucediera.

Muy alta: Situación en la que el nivel de contención fue muy deficiente y el nivel de exposición continua o muy frecuente o el nivel de contención fue deficiente y el nivel de exposición continuo. Se consideró una probabilidad muy alta cuando existan claros indicios, es decir, el daño ocurrió siempre o casi siempre. Probablemente el daño sucedió o ya ocurrió en otras ocasiones anteriormente.

4. Nivel de Referencia o Grupo de Riesgo

Los agentes biológicos, según el riesgo de infección que originan en las personas o en los trabajadores expuestos, se clasificó en un nivel de riesgo. Este parámetro no se midió a través del grupo de riesgo que establece la Resolución 38/2006,⁽¹³⁾ para *Clostridium botulinum*, ya que en el CIREN no se manipula la toxina como tal, sino como medicamento, por lo que se consideró de nivel 1.

Para obtener el cálculo del grado de riesgo biológico se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{GBR} = \text{Pi} \times \text{NR}$$

GBR: Grado de Riesgo Biológico

Pi: Probabilidad

NR: Nivel de Referencia.

Se cruzaron ambos valores en la matriz de referencia (Cuadro 2) y se obtuvo el grado de riesgo biológico.

Cuadro 2- Matriz para el cálculo del grado de riesgo biológico

Nivel de referencia	Probabilidad			
	Muy Alta 4	Alta 3	Media 2	Baja 1
Nivel 4	Intolerable 16	Intolerable 12	Importante 8	Moderado 4
Nivel 3	Intolerable 12	Importante 9	Moderado 6	Tolerable 3
Nivel 2	Importante 8	Moderado 6	Moderado 4	Tolerable 2
Nivel 1	Moderado 4	Tolerable 3	Tolerable 2	Trivial 1

Una vez calificado el grado de riesgo biológico, se decidió si era necesario adoptar medidas preventivas para evitarlo o reducirlo y asignar la prioridad relativa con que deben implantarse tales medidas.

Se pusieron en práctica los principios de la Declaración de Helsinki.⁽¹⁴⁾ Se dispuso del consentimiento informado de las personas que participaron en la investigación, se respetó el anonimato y la confidencialidad de la información obtenida.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Internacional de Restauración Neurológica.

Resultados

En el cuadro 3 se presenta de manera resumida los resultados obtenidos en la investigación en función de los factores evaluados.

Cuadro 3- Grado del riesgo biológico al manipular toxina botulínica según factores evaluados

Factores evaluados	Grado del riesgo biológico
1. Exposición	Muy frecuente

2. Cumplimiento de medidas de contención	Aceptable
3. Probabilidad	Media
4. Nivel de Referencia o Grupo de Riesgo	Tolerable

Discusión

En esta investigación, los trabajadores estaban expuestos a la toxina botulínica, aproximadamente, seis horas a la semana, lo que hace 14 % del tiempo de exposición de trabajo por semana. El cumplimiento de las medidas de contención representa que la situación de la Bioseguridad es admisible en el área que aplica la toxina botulínica como medicamento. No obstante, las medidas que no se cumplen, pueden formar parte del perfeccionamiento de la Bioseguridad en la instalación.

Al considerar que el nivel de contención como aceptable y el nivel de exposición muy frecuente, pueden existir algunos indicios de materialización del riesgo, aunque el daño en los trabajadores es poco probable que ocurra. Vale destacar un elemento importante obtenido de la lista chequeo, relacionado al acceso al área donde se almacena la toxina. En este sentido, se reporta que no se necesita llave y el medicamento se guarda en un refrigerador que tampoco posee seguridad. La toxina botulínica debe ser guardada en condiciones seguras, dadas las características tóxicas de esta, para prever su uso con fines bioterroristas, como pudiera ser una sobredosis o la contaminación de un depósito de agua para uso común. Este aspecto se encuentra avalado por los referentes científicos revisados.⁽³⁾

El grado de riesgo biológico obtenido implica que se deben considerar soluciones eficaces que sea económicamente rentable y que deben comprobarse de forma periódica. Este estudio constituye la primera evaluación de riesgo biológico en un departamento donde se aplica la toxina botulínica como medicamento y vale destacar que aunque este medicamento no es objeto de regulación de la Bioseguridad y que el nivel de referencia utilizado fue de 1, el grado de riesgo biológico no resultó “trivial”, que era lo esperado, lo que no solo evidencia la necesidad de realizar este estudio, sino también, en estudios inmediatos sobre el establecimiento de medidas correctivas.

En cuanto al uso del método “ERBIO”,⁽⁹⁾ es óptimo señalar que esta metodología se ha aplicado en otros estudios dentro del ámbito nacional.⁽¹⁵⁾ En algunos documentos se ha indicado que es preciso determinar, por un lado la intensidad de la exposición y por el otro, el tiempo de exposición de los trabajadores a estos agentes. La evaluación de esta exposición requiere el uso de criterios de evaluación que, en el caso de los biológicos, aunque generalmente están regulados por ley en los países, no se tienen valores específicos, como en el caso de los agentes químicos cuyos términos son los valores límite ambientales, por citar solo un ejemplo.⁽¹⁶⁾

Este mismo documento indicó, además, que aunque la identificación de los peligros derivados de la exposición de los trabajadores a agentes biológicos es el paso previo para evaluar y gestionar el riesgo, debido a las características de muchas exposiciones a estos agentes (en particular, la incertidumbre acerca de la presencia de los agentes en cuestión en determinadas actividades), la actuación frente a ellos es un elemento importante para prevenirlos correctamente.⁽¹⁶⁾

Por este motivo, es preciso tratar por separado las actividades en las que se trabaja con agentes biológicos de forma deliberada (manipulación deliberada) y, por lo tanto, conocida, y las actividades en las que se puede producir la exposición de los trabajadores a estos agentes sin que haya intención deliberada de trabajar con ellos (exposición accidental).

La línea de base de la presente investigación muestra coincidencia con los elementos mencionados con anterioridad y justifica su ejecución, ya que se trata por separado la manipulación de la toxina botulínica como medicamento y se evalúa su exposición accidental.

Al considerar que las actividades en las que pueda darse exposición accidental suelen tener el problema de la incertidumbre en lo referente a la presencia del agente en el puesto de trabajo, por lo que hacer una identificación correcta, tener en cuenta los focos de exposición, la información científica y otros estudios de los que se pueda disponer, resulta particularmente importante para preservar la salud de los trabajadores involucrados.

A partir de estos resultados, se podría recomendar la ejecución de evaluaciones de riesgo de forma periódica, con el objetivo de verificar que el grado del riesgo aquí calculado se mantiene.

En este sentido, se ha declarado que el propósito de la identificación de los peligros y la valoración de los riesgos es entender los peligros que se pueden generar en el desarrollo de las actividades, para que la organización pueda establecer los controles necesarios, al punto de asegurar que cualquier riesgo sea aceptable.⁽¹⁷⁾

Además, se reporta que la valoración de los riesgos es la base para la gestión proactiva y debe ser un proceso sistemático que garantice el cumplimiento de su propósito.⁽¹⁷⁾ El procedimiento de valoración de riesgos está destinado a ser utilizado en situaciones en que los peligros puedan afectar la seguridad o la salud de los trabajadores o no haya certeza que los controles existentes o planificados sean adecuados, elementos que fueron considerados para la realización de este estudio.

La exposición derivada de una actividad laboral sin intención meditada de manipular un agente biológico, como es el caso de los tratamientos con el medicamento a base de toxina botulínica es posible, aunque la manipulación del agente no constituye el propio objetivo del trabajo, en este caso el contacto que se puede producir es ocasional o fortuito, pero no por eso menos importante.

Las afectaciones a la salud pueden depender del estado de salud de los trabajadores, el que puede ser variable en el tiempo y dependerá de todo el conjunto de factores que determinan la existencia, intensidad y duración de la exposición.

Se coincide con el planteamiento de que la Bioseguridad, componente vital del sistema de garantía de la calidad, está encaminada a lograr actitudes y conductas que disminuyan el riesgo del trabajador de adquirir infecciones en el medio laboral.⁽¹⁸⁾

En conclusión, se constató un grado de riesgo biológico “Tolerable” al manipular la toxina botulínica como medicamento en el CIREN. Esto implica que se deben considerar mejoras que no supongan una carga económica importante, que requerirán de comprobaciones periódicas para asegurar el mantenimiento de la eficacia de las medidas de control establecidas.

Referencias bibliográficas

1. García Ruiz Espiga P, Sanz Cartagena P, Martínez Castrillo JC, Ares Pensado B, Avilés Olmos I, Blázquez Estrada M, *et al.* Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: neurofarmacología y distonías. Rev. Neurol. 2018 [acceso: 10/08/2020];66:163-72. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2017110>
2. Organización Mundial de la Salud. Botulismo. 2018 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
3. Mercado Caro A, Plaza Valda O, Rodríguez Ortiz K. Agentes de bioterrorismo. Facultad de Medicina, Universidad Nuestra Señora de la Paz; 2018 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en: [https://www.unslp.edu.bo/images/medicina/Articulo\(2018\).%20Agentes%20de%20bioterrorismo.pdf](https://www.unslp.edu.bo/images/medicina/Articulo(2018).%20Agentes%20de%20bioterrorismo.pdf)
4. Rojas Rondón I, Llamas Meriño J, Ramírez García L, Gómez Cabrera C, Rodríguez Salinas G, Álvarez Mesa N. Aplicaciones de la toxina botulínica en afecciones palpebrales. Rev Cubana Oftalmol. 2016 [acceso: 10/08/2020];29(2):316-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000200013&lng=es
5. Caro LJ, Fuente NL, Iñiguez CR. Evidencia y uso actual de toxina botulínica en patología otorrinolaringológica. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.2015 [acceso: 10/08/2020];75:67-6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162015000100011
6. Romero G, De la Garza Hesles H, Montes Bracchini JJ. Toxina botulínica en el manejo estético del labio superior. An Orl Mex. 2016 [acceso: 10/08/2020];61(3):183-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2016/aom163c.pdf>
7. CDC. Select Toxin Guidance. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Select Agents and Toxins (DSAT). 2017 [acceso: 10/08/2020].

- Disponible en:
https://www.selectagents.gov/resources/Select_Toxin_Guidance.pdf
8. EPA. Attachment I--final risk assessment of *Clostridium acetobutylicum*. 1997 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en:
<https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/fra003.pdf>
9. Aguilar R. Riesgos biológicos laborales: “ERBio”, un nuevo método de evaluación teórica [tesis]. Universidad Pública de Navarra (Upna), Pamplona; 2015 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en: https://academica-e.unavarra.es/bitstream/handle/2454/21117/TESIS_doctoral_RaulAguilar%20MA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Ramos García MA, Pardo-Gómez GE, Agüero López B. Evaluación del riesgo biológico en laboratorios de Control de la Calidad del Instituto Finlay. *Vaccimonitor* [Internet]. 2019 [acceso: 10/08/2020];28(1):29-37. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2019000100029&lng=es
11. Plüss DN. Enhancement and application of a risk assessment technique for research and teaching laboratories [tesis]. Laussane: Faculté des Sciences de Base, École Polytechnique Fédérale de Lausanne; 2015 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en:
https://infoscience.epfl.ch/record/204973/files/EPFL_TH6478.pdf
12. Menéndez de San Pedro JC, García Santos L, Arce Hernández L, Agüero López B, López Fumero G, Rodríguez Dueñas J, *et al.* Manual de inspección de seguridad biológica. Una guía para los inspectores de seguridad biológica. Centro Nacional de Seguridad Biológica. 2004 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Juan_Menendez_De_San_Pedro/publication/21429712_Identification_of_varieties_of_Cryptococcus_neoformans_by_the_use_of_culture_media/links/5adf546ca6fdcc29358e8fb4/Identification-of-varieties-of-Cryptococcus-neoformans-by-the-use-of-culture-media.pdf
13. Resolución No 38/2006. Seguridad Biológica. Cuba. 2015 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en: <http://www.orasen.cu/wp-content/uploads/2015/03/Resolucion-38-06.pdf>
14. World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects. s/f [actualizado: 09/07/2018];

acceso: 10/09/2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/#>

15. Barroso DF, Torres A, Obregón JJ, Casares R. Determinación de la percepción de riesgos en los trabajadores de altos riesgos en Etecsa de Sancti Spíritus. Revista Cubana de Salud y Trabajo. 2019 [acceso: 10/08/2020];20(1):23-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsaltra/cst-2019/cst191d.pdf>

16. OIT (Organización Internacional del Trabajo). Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo, Vol. IV. del vol. I al IV. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 2008 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/sumario.pdf>

17. ICONTEC. Guía para la identificación de los peligros y la valoración de los riesgos en seguridad y salud ocupacional. Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (Editora). Bogotá, Colombia. GTC-45; 2011 [acceso: 10/08/2020]. Disponible en: <https://safetya.co/gtc-45-guia-identificacion-peligros/>

18. Vera Núñez D. Efectividad de Guía de Buenas Prácticas en la bioseguridad hospitalaria. Rev Cubana Enferm. 2017 [acceso: 10/08/2020];33(1). Disponible en: <http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/1208>

Anexo- Lista de chequeo

Proporción de aspectos cumplidos y no cumplidos por los trabajadores que manipulan toxina botulínica como medicamento.

No.	Ítem	Sí	No
	¿Está declarada la política de seguridad biológica?	x	
	¿Está creada una estructura organizativa para atender la seguridad biológica?	x	
	¿Se han designado las responsabilidades y funciones del personal involucrado con relación a la seguridad biológica?	x	
	¿Está elaborado el reglamento de seguridad biológica?	x	
	¿Existe alguna estructura organizativa que atiendan los aspectos relacionados con la seguridad biológica?	x	
	¿Se ha designado un funcionario para atender la seguridad biológica?	x	

¿ Se garantiza que el personal reciba las instrucciones de seguridad biológica necesarias?	x	
¿Se han asignado los recursos necesarios para garantizar el cumplimiento de los requisitos de la seguridad biológica?	x	
¿Se desarrollan evaluaciones de riesgo de forma periódica?	x	
¿Se realizan actividades de capacitación al personal sobre seguridad biológica?	x	
¿El personal está inmunizado con las vacunas correspondientes?	x	
¿Se han tomado muestras de sangre para guardar sueros como referencias?		x
¿Se registran e investigan los accidentes e incidentes?	x	
¿Se ha realizado un diagnóstico inicial de la situación de la seguridad del área?		x
¿Se han elaborado los procedimientos necesarios para?: a) La higiene personal b) La higiene de las áreas c) El control de acceso d) La vigilancia médica	x x x x	
¿Se ha elaborado programas de limpieza e higienización del área?	x	
¿Se conocen las normas básicas para el uso de guantes?		x
¿Existen planes de contingencia y procedimientos de emergencia y de primeros auxilios para casos de accidentes vinculados a los riesgos a que se expone el personal?	x	
¿Está señalizada la puerta con acceso al área de riesgo?		x
¿Está prohibido comer, beber o fumar en el área?	x	
¿El personal realiza el lavado de manos en la entrada y salida del área?	x	
¿Están creadas las condiciones para el lavado de manos?	x	
¿Se cuentan con los equipos de protección personal necesarios?	x	
¿Se efectúa el baño antes de dejar la instalación?		x
¿Existen los recursos necesarios para el baño?		x
¿Existe un área destinada al cambio de ropa?	x	
¿Es necesario utilizar llaves para el acceso al área?		x
El acceso al área está limitado al personal autorizado?	x	
¿Se realizan los exámenes médicos periódicos según la actividad laboral que realiza?	x	
¿Existe en la entidad un plan o programa para el manejo de los desechos biológicos peligrosos?	x	
¿Se descontaminan los desechos sólidos?	x	
¿Se descontaminan los desechos líquidos?	x	
¿Están elaborados los planes de emergencias para casos de ocurrencia de accidentes o catástrofes?	x	

¿Se encuentran visibles los procedimientos de emergencias?		x
¿Se prohíbe entrar al personal ajeno cuando el trabajo está en proceso?	x	
¿El estado constructivo de paredes y pisos es bueno?	x	
¿Existe espacio suficiente para realizar el trabajo en el área?	x	
¿El medicamento se guarda bajo llave?		x
¿El medicamento está siempre bajo la guarda y cuidado de las personas autorizadas?		x
¿El personal emplea los equipos de protección individual?	x	
¿Se desechan de forma segura los frascos del medicamento ya utilizados?	x	
¿Existe un registro sobre la destrucción de los frascos para desechar?		x
Proporción de aspectos positivos y negativos	0,84	0,26

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Marlene Denis Vidal.

Curación de datos: Marlene Denis Vidal, Tairí Marín Hernández, Edelys Pubillones Valdivia, Carlos Maragoto Rizo.

Análisis formal: Marlene Denis Vidal.

Investigación: Marlene Denis Vidal.

Metodología: Marlene Denis Vidal.

Administración del proyecto: Marlene Denis Vidal.

Recursos: Marlene Denis Vidal.

Software: Marlene Denis Vidal, Antonio Torres Valle.

Supervisión: Marlene Denis Vidal.

Validación: Marlene Denis Vidal.

Visualización: Marlene Denis Vidal.

Redacción - borrador original: Marlene Denis Vidal, Marilyn Zaldívar Bermúdez, Edelys Pubillones Valdivia.

Redacción - revisión y edición: Marlene Denis Vidal, Tairí Marín Hernández, Carlos Maragoto Rizo.

