

## NTP 724: Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía de exposición laboral

Les médicaments dans (l'industrie pharmaceutique (I): Elaboration d'une limite d'exposition.  
Pharmaceuticals Pharmaceutical Industry (I): Making up an Exposure Level.

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

### Redactores:

Jordi Obiols Quinto  
Ldo. en Ciencias Biológicas y en Farmacia

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

Grupo de trabajo VGEL-PAIF  
VALORES GUÍA DE EXPOSICIÓN LABORAL A PRINCIPIOS ACTIVOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA (\*)

*En esta NTP se comentan los principales aspectos a considerar en la elaboración de valores guía de exposición laboral a principios activos farmacéuticos sin un Valor Límite Ambiental (como LEP), aplicables en aquellas fases del proceso de producción de la propia empresa con sesgo potencial de exposición por parte de los trabajadores implicados. El establecimiento de tales valores requiere el pleno conocimiento de las propiedades farmacológicas y toxicológicas de los principios activos farmacéuticos.*

### Introducción

Se propone y describe a continuación el esquema de cálculo de Valores Guía de Exposición Laboral para la evaluación del riesgo higiénico por exposición a fármacos, cuando no se dispone del correspondiente Valor Límite Ambiental (VLA, como Límite de Exposición Profesional, LEP). En general, el establecimiento de valores que representen unos límites de exposición a principios activos farmacéuticos de carácter interno (in-house) de una empresa, implica un complejo proceso multidisciplinar de elaboración en el que han de intervenir expertos en las áreas de toxicología, higiene industrial, medicina, farmacia, química y farmacología. De hecho, se afirma que no es un ejercicio científico concreto, con una fórmula única o lista de elementos a considerar. Sólo hay unos pasos genéricos cuyo desarrollo y contenido dependen de la sustancia o principio activo en concreto, y se debe realizar caso por caso. Tal establecimiento exige un conocimiento lo más amplio posible de sus características farmacológicas y toxicológicas. Un elemento crucial a manejar es la dosis por debajo de la cual un principio activo no produce acción farmacológica ni efecto secundario alguno.

Debe hacerse hincapié en que los valores establecidos por el procedimiento que a continuación se describe no son normativamente equiparables a los Valores Límite Ambientales, o valores LEP en general (aunque técnicamente tengan muchos aspectos en común), ya que se establecen y emplean en el ámbito de la propia empresa o grupo de empresas, son de carácter meramente técnico y carecen de reconocimiento reglamentario.

El procedimiento de cálculo de valores límite de carácter interno objeto de consideración en esta nota técnica es a partir de los valores NOEL; pero es preciso señalar que, muy recientemente, se han investigado sistemas de cálculo de valores límite de exposición profesional a fármacos a partir de los correspondientes modelos farmacocinéticos compartimentales y de sus niveles terapéuticos en sangre (Pastino et al. 2003). Tales sistemas, por sus especiales características, no son objeto de esta nota técnica.

### Elaboración de un valor guía de exposición laboral (VGEL). El valor NOEL/NOAEL

La revisión de toda la información disponible sobre un fármaco puede llevar a una propuesta de un valor guía en aire aplicable en la industria farmacéutica. Se ha definido el límite de control de exposición (LCE; Exposure Control Limit, ECL) para los fármacos, como "la concentración promedio para una jornada de trabajo y 40 horas semanales a la que casi todos los trabajadores pueden estar diariamente expuestos sin efectos adversos" (Sargent). Esta definición es paralela a la de los valores TLV (Threshold Limit Value) de la ACGIH, recomendados para su aplicación en el puesto de trabajo a fin de proteger la salud de los trabajadores expuestos a agentes químicos industriales con propiedades toxicológicas.

En general, el valor límite de un principio activo se establecería, entre otros parámetros, a partir del NOAEL (véase la tabla 1), basado en sus **propiedades farmacológicas** o en los efectos secundarios reconocibles a nivel terapéutico o por debajo de él. Para el cálculo

de valores límite se han empleado distintas fórmulas. En la fórmula más elemental intervienen: el NOEL, el peso medio de un individuo varón (70 kg; en ocasiones se toma el de la mujer, 50 kg), el volumen medio de aire inhalado en una jornada laboral de 8 horas para un nivel medio de carga física corporal (10 m<sup>3</sup>/jornada) y un factor de seguridad que depende de una serie de circunstancias, FS:

$$\text{Valor límite} = \frac{\text{NOEL (mg/Kg/día)} \cdot 70 \text{ (Kg)}}{10 \text{ (m}^3 \text{ /día)} \cdot \text{FS}} \quad (1)$$

El Factor de Seguridad FS se emplea para tener en cuenta toda una serie de variables que modifican el significado de los datos obtenidos y que se comentan más adelante.

Sargent, para el cálculo del límite de control de exposición, emplea una fórmula algo más compleja:

$$\text{LCE} = \frac{\text{NOEL (mg/Kg/día)} \cdot 70 \text{ (Kg)} \cdot \alpha \cdot \text{FS}}{10 \text{ (m}^3 \text{ /día)} \cdot \text{S (días)}} \quad (2)$$

S es el número de días teórico que tarda en estabilizarse el nivel del fármaco en el suero (sangre) de una persona expuesta durante 8 horas, cinco días a la semana; se introduce para corregir el efecto acumulativo de aquellos principios activos que tienen una semivida en suero lo suficientemente larga como para que tal efecto resulte significativo.

La Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) ha establecido unos criterios para el cálculo de límites "internos" (in-house), ya que son muy pocos los principios activos para los que existen valores reglamentarios. Utilizan para ello la información científica disponible del principio activo en cuestión, y la fórmula propuesta al efecto es la del cálculo de los límites de exposición profesional (occupational exposure limits, OEL), que se puede escribir de forma análoga a la anterior (ABPI, Binks):

$$\text{OEL} = \frac{\text{NOAEL (mg/Kg/día)} \cdot 70 \text{ (Kg)} \cdot \alpha \cdot \text{FS}}{10 \text{ (m}^3 \text{ /día)} \cdot \text{S (días)}} \quad (3)$$

$\alpha$  es el porcentaje de absorción del principio activo por vía respiratoria y que, salvo que se disponga de información específica a este respecto, se toma arbitrariamente como del 100% (= 1), aunque en la realidad siempre sea algo inferior. El FS generalmente se sitúa entre >1/10 y 1/1000. Desde el punto de vista conceptual, debe tenerse en cuenta que los LCE para fármacos, a los que se hace referencia, difieren de manera significativa de los LEP de los agentes químicos en general por la razón de que los primeros se basan en la farmacología de los principios activos, mientras que los segundos lo hacen en la toxicología, aunque las fórmulas para sus respectivos cálculos puedan ser idénticas o equivalentes.

Dada la disparidad en la terminología existente, y a fin de evitar posibles confusiones con los límites de exposición ambiental, en esta nota técnica se emplea la denominación **Valor Guía de Exposición Laboral (VGEL)**, de significado equivalente al LCE. Los Valores Guía de Exposición Laboral son niveles orientativos de principios activos farmacéuticos en aire, teóricamente aceptables desde el punto de vista higiénico para prevenir sus efectos en trabajadores que están expuestos durante toda la jornada y de manera crónica. Obviamente, no previenen los posibles efectos sistémicos que puedan resultar de la exposición por otras vías, como son la dérmica o la digestiva. Tal como ya se ha señalado, deben interpretarse como valores de carácter interno de una empresa o grupo de empresas y, por tanto, sin reconocimiento normativo ni valor reglamentario.

La disponibilidad de datos para su establecimiento variará de una sustancia a otra, tanto para aquellas ya existentes como para las nuevas o las intermediarias. En consecuencia, es responsabilidad de la empresa integrar progresivamente la información sobre un principio activo, que se va generando en las distintas fases de su desarrollo, en el proceso de evaluación del riesgo y modificar de manera acorde el correspondiente plan de acción preventiva.

A continuación se desarrollan los principales aspectos que intervienen en el cálculo tradicional del Valor Guía, a partir de un valor NOEL. Ver la tabla 1.

## Variables en el cálculo del VGEL. El valor NOEL/NOAEL

El valor del NOAEL está basado, tal como se ha señalado, en los efectos terapéuticos y/o de otros tipos (cualquier efecto adverso que sea significativo para el fin propuesto). La forma tradicional para establecer límites de control de exposición aplicables a principios activos requiere disponer de este valor, al cual se le aplican unos factores de seguridad o incertidumbre.

**Tabla 1**  
**Características del NOEL/NOAEL**

- **NOEL:** el nivel de dosis al que no se observan efectos terapéuticos (expresado en mg/kg)
- **NOAEL** (en general) el nivel más alto al que no se identifica ninguno de los efectos adversos reconocidos para un determinado agente en exposición crónica (mg/kg)
- **NOAEL** (en el establecimiento de valores límite de exposición profesional a fármacos): el nivel de dosis más alto al que el efecto crítico o principal, a menudo consistente en un efecto punto final relacionado con la acción farmacológica de la sustancia (pero no siempre), no se identifica
- **LOAEL:** el nivel más bajo al que se observa el efecto crítico. Se emplea para calcular el NOEL, cuando este valor no está disponible, mediante la aplicación de un factor de conversión adecuado

Con respecto al valor NOAEL se debe hacer hincapié en varios aspectos: a) depende en gran parte del diseño experimental del estudio; b) puede que no determine con precisión la dosis a partir de la cual se observan efectos adversos en los animales, (y por, tanto, la más elevada a la cual no se observan efectos adversos); y c) puede estar expresado en unidades muy distintas (dependientes del diseño experimental) y, por tanto, el tratamiento numérico a que debe ser sometido para el cálculo de un valor guía puede ser distinto de unos casos a otros, dependiendo de esta circunstancia. Por otra parte, puede estar basado en efectos observados en animales que no tengan relación directa con el hombre. Y hay que considerar, además, el hecho de que no siempre se dispone de dicho valor, por lo que en tal caso hay que recurrir a procedimientos indirectos.

## Factores de seguridad (FS)

El cálculo de un valor límite con cualquiera de las ecuaciones anteriores implica el uso de una serie de factores de seguridad FS que permiten, entre otros, compensar la incertidumbre que existe en la extrapolación de estudios de toxicidad en animales a humanos.

Los criterios de adopción del valor que se toma para los factores de seguridad (también llamados márgenes de seguridad, factores de incertidumbre o factores de extrapolación) pueden variar, dependiendo de circunstancias particulares.

Tradicionalmente, se han empleado factores de seguridad con valores de 10 (o fracciones de 10) para cada elemento de variabilidad, por lo que dicho factor suele estar entre el valor de 1 para compuestos con efectos leves (por ejemplo, irritación) y con un NOEL bien definido en la especie humana, hasta más de 1000 para compuestos que pueden producir toxicidad grave a bajas dosis en animales o en el hombre y a menudo con un NOEL poco preciso.

Los principales aspectos a tener en cuenta en la adopción de factores de seguridad en el ámbito de la exposición laboral son los siguientes:

1. Disponibilidad de información toxicológica:
  - Cantidad de datos
  - Especies estudiadas (variabilidad interespecífica)
  - Vía de exposición
  - Calidad de los datos disponibles
  - Disponibilidad del NOAEL (o LOAEL)
2. Naturaleza y gravedad de los principales efectos adversos.
  - Distinción entre efectos adversos reversibles e irreversibles
  - Consecuencias para el individuo expuesto
3. Naturaleza de la población expuesta (variabilidad intraespecífica) y de la situación de exposición:
  - Edad y sexo
  - Estado de salud y alimentación
  - Factores genéticos
  - Controles de la salud

El tamaño de los animales utilizados en el estudio también determina el FS escogido: cuanto más pequeño sea el animal, menor será el valor de FS.

Los valores que generalmente se utilizan para los factores de seguridad son los que vienen descritos en la Tabla 2.

Hay que tener en cuenta que los valores para los factores de seguridad recogidos en la Tabla 2 hacen referencia exclusivamente a efectos mecanicistas (los efectos teratogénicos o carcinogénicos exigirían la aplicación de factores de seguridad adicionales). Conviene recordar que debemos utilizar factores de seguridad en el rango superior cuando:

- El número de animales examinado es reducido (en cada grupo de dosis)
- Sólo se ha analizado una única especie
- Existen numerosas diferencias interespecíficas en la toxicocinética (por ejemplo, la vida media) y en la toxicodinamia
- Los efectos observados apuntan a un riesgo grave para la salud (por ejemplo, una necrosis del hígado deberá ser considerada más grave que un simple cambio en la actividad enzimática).

- La curva dosis-efecto tiene un ángulo pequeño
- Bajos niveles de dosificación

Así pues, cuando los resultados de los estudios en el hombre no son concluyentes o el NOAEL se ha establecido sobre la base de ensayos en animales, se suelen emplear factores que se sitúan entre 100 y 1000 (es decir, el valor aplicable al hombre es 100 o 1000 veces más pequeño que el obtenido en los animales de experimentación).

Por el contrario, un factor de seguridad con valor inferior podrá ser utilizado en caso de disponer de datos en el hombre, y que éstos se correspondan con los observados en experimentación animal. Por lo tanto, cuando el NOAEL es el que corresponde a la especie humana y está bien establecido, generalmente se suele tomar un valor de 10. No obstante, es preciso insistir en que, antes de adoptar este valor, hay que tomar en consideración, además, la naturaleza del efecto y los riesgos que puede implicar para el trabajador expuesto. Ejemplos concretos de los aspectos que se deberían tener en cuenta a la hora de adoptar un FS para un determinado fármaco se pueden hallar en Sargent y otros (2002).

**TABLA 2**  
**Principales valores para los Factores de Seguridad (\*)**

TIPO DE AJUSTE	RANGO POSIBLE	VALOR HABITUAL
Variabilidad intraespecífica (interindividual)	1-10	10
Extrapolación interespecífica	1-10	Escala alométrica
Extrapolación de LOAEL a NOEL	1-10	3 (a) 5 (b) 6 (c)
Extrapolación de datos subcrónicos a crónicos	1-10	3
Extrapolación entre diferentes rutas de exposición	0,01-100	1
Factor de modificación (**)	>0/10	1

(\*) valores correspondientes cuando el FS se encuentra en el denominador de la fórmula de cálculo, como en el caso de la fórmula (1). En caso contrario -fórmulas (2) y (3)- se toma el valor inverso.

(a) Protege el 80% de la población

(b) Protege el 90% de la población

(c) Protege el 95% de la población

(\*\*) El factor de modificación es utilizado para permitir ajustes adicionales en referencia a (1) la complejidad de la información empleada para calcular el valor límite, (2) las innumerables discusiones científicas que surgen con cada compuesto, (3) el amplio número de suposiciones y fuentes de incertidumbre inherentes al proceso y (4) la no existencia de un proceso formal para establecer valores límite. No obstante, salvo casos muy especiales, se suele emplear el valor de 1.

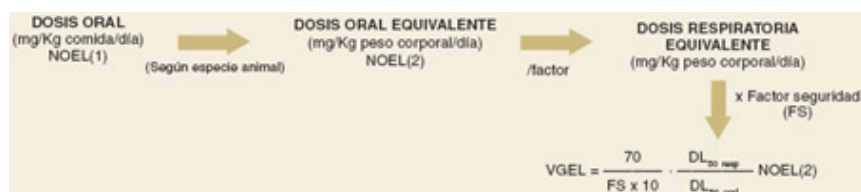
## Procedimiento de cálculo del VGEL

### Cálculo a partir del valor NOEL

El cálculo de un Valor Guía de Exposición Laboral a partir del valor NOEL se puede llevar a cabo aplicando las fórmulas recogidas anteriormente.

La situación más frecuente de partida es la de no disponer de los datos respiratorios necesarios en mg/m<sup>3</sup>. Será imprescindible extrapolar dichos datos a partir de datos orales. Los pasos generales para este procedimiento se resumen en la Figura 1 y los detalles se especifican en el apartado sobre el procedimiento de cálculo.

**Figura 1**  
**Esquema resumen del proceso de obtención de un valor límite a partir de datos orales**



### Estimación del NOEL por extrapolación a partir de la DL<sub>50</sub>

Sin embargo, a menudo no se dispone del NOEL, ni de datos toxicológicos a largo plazo, lo cual dificulta la obtención de un valor límite. En cambio, los datos a corto plazo (DL<sub>50</sub>, CL<sub>50</sub>) están casi siempre disponibles (véase la tabla 3). Estos últimos pueden servir para estimar el NOEL crónico mediante la aplicación de factores de conversión.

**Tabla 3**  
**Características de la DL<sub>50</sub> y la CL<sub>50</sub>**

- **DL<sub>50</sub>** (dosis letal 50): la cantidad administrada en dosis única que produce la muerte del 50% de los animales en las condiciones de experimentación establecidas
- **CL<sub>50</sub>** (concentración letal 50): la concentración que produce idéntico efecto por vía inhalatoria en una exposición de cuatro horas.

Así pues, algunos estudios proponen factores de conversión con valores fijos para estimar valores NOAEL de agentes tóxicos (en general) a partir de datos de toxicidad a corto plazo. Dichos factores se calculan estadísticamente a partir del cociente DL<sub>50</sub>/NOAEL, que sigue una distribución lognormal y que para el percentil 95 toma valores del orden de 10<sup>4</sup> (véase la tabla 4).

**Tabla 4**  
**Valores propuestos para el cociente DL<sub>50</sub>/NOAEL**

AUTOR	VALOR COCIENTE	TIPO DE AGENTE
Kramer H.J., van den Ham, W.A., Slob W., Pieters M.N.(1996)	<b>1,7 x 10<sup>4</sup></b> para rata <sup>(1)</sup>	Agentes tóxicos en general
Layton D.W., Mallon B.J., Rosenblatt D.H., Small M.J.(1987)	<b>0,2 x 10<sup>4</sup></b> usando sólo las DL., de ratas y <b>1 x 10<sup>3</sup></b> usando los valores DL., para pequeños mamíferos <sup>(2)</sup>	Agentes tóxicos en general
Venman B.C., Flaga C.(1985)	<b>10<sup>4</sup></b> para rata y otras especies <sup>(2)</sup>	Agentes tóxicos en general

(1) Valor para el límite superior del intervalo de confianza (95%) del percentil 95.

(2) Valores adaptados: en los trabajos originales, los valores se presentan con el cociente inverso (NOAEL/DL50). Hacen referencia al percentil 95.

Por tanto, se podría hacer una estimación grosera del valor NOAEL de un agente tóxico, aceptando un riesgo medio del 5%, por aplicación del siguiente cálculo:

$$\text{NOAEL} \approx \frac{\text{DL}_{50}}{10^4} \quad (4)$$

Donde la DL<sub>50</sub> sería la correspondiente a dicho agente. No obstante, dado que los fármacos, en general, son más activos que los agentes tóxicos, una estimación del NOEL de un fármaco más adecuada probablemente requeriría dividir el resultado obtenido mediante la aplicación de la ecuación (4) por 10 o por 20.

## Otros aspectos a considerar

Una cuestión relacionada con el control higiénico y el empleo de tales valores para evaluar el riesgo, es la técnica de muestreo, que ha de ser apropiada a la naturaleza física del agente así como a sus efectos sobre la salud. En este sentido, son de especial importancia su solubilidad y el lugar dónde o a través del que ejercen la acción, tal como se señala en la tabla 5. Cuando se trate de polvo de un principio activo que, por su fácil solubilidad en el tracto respiratorio y en los pulmones, pueda ejercer efectos sistémicos se recurrirá a la determinación de la fracción inhalable; la situación opuesta es la del polvo que ejerce su acción a nivel del alvéolo pulmonar. Consideración especial merece el muestreo de aquellos principios activos que, por lo extremadamente bajo su valor límite, son fácilmente susceptibles a los problemas de contaminación. Así mismo, la estabilidad del principio activo tal como se encuentra en el ambiente es otra cuestión fundamental.

**Tabla 5**  
**Muestreo de polvo ambiental de principios activos**

Las indicaciones de carácter general más pertinentes son las siguientes:

1. La técnica de muestreo ha de ser **apropiada a la naturaleza física del principio activo así como a sus efectos sobre la salud**.
2. Para la determinación de **polvo de principios activos con efectos sistémicos** (por su fácil solubilidad en el tracto respiratorio y en los pulmones) se recurrirá a la captación de la **fracción inhalable**.
3. Para la determinación de la fracción inhalable se considera apropiado emplear un muestreador IOM con filtro de 25 mm de diámetro, aplicado a la zona de respiración del trabajador.
4. Para la determinación de **polvo de principios activos con efecto a nivel del alveolo pulmonar**, lo más apropiado es la **captación de la fracción respirable**.
5. Frente a principios activos con valores límite extremadamente bajos, los problemas debidos a contaminación de fondo de los propios filtros pueden llegar a ser manifiestos, por lo que **se desaconseja la reutilización de los soportes**.
6. No debe minimizarse la cuestión de la **estabilidad del principio activo**, que en la muestra captada puede ser muy inferior a la que tiene en el medicamento en su formulación y forma final.

En la práctica, se pueden establecer también valores límite para fármacos como valores techo o **valores límite para exposiciones de corta duración**. Así, si se pudiesen producir efectos agudos por la exposición en operaciones de carga o descarga, lo más apropiado sería un valor límite para periodos exposición de 10 ó 15 minutos. A este respecto, las benzodiazepinas, opiáceos, otros alcaloides y diversos psicofármacos pueden ejercer efectos adversos agudos sobre el sistema nervioso central que, según el grado, pueden ir desde la sedación más o menos marcada hasta la pérdida de conciencia. También los agonistas y antagonistas beta-adrenérgicos pueden ejercer efectos agudos en el corazón y los pulmones, respectivamente.

A fin de que la prevención sea eficaz, se deberán tener en cuenta, además, los aspectos relativos a la vigilancia de la salud previstos en la LPRL, lo establecido en el Reglamento de los Servicios de Prevención (RD 39/1997) y por la normativa de prevención de riesgos y protección de la salud frente a agentes químicos, y cancerígenos y mutágenos en el lugar de trabajo. Precisamente la vigilancia de la salud ha de contribuir decisivamente a que la protección de la salud, que el empresario tiene el deber de garantizar a los trabajadores, sea eficaz.

Además de los trabajadores de producción, recuérdese que también los miembros de los pequeños equipos de investigación farmacológica, sobre todo en las fases iniciales del proceso de investigación y desarrollo de un nuevo principio activo (I+D) en plantas piloto, cuando menos información se tiene acerca del mismo, pueden estar sometidos a riesgos menos conocidos y poco caracterizados. Asimismo, la exposición puede afectartambién al personal de limpieza y de mantenimiento.

En líneas generales, el establecimiento de valores guía, y especialmente la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a principios activos, sustancias con actividad farmacológica, o de uso terapéutico, se ha de plantear, respecto de estos agentes, sobre la base de los siguientes puntos:

1. Teniendo en cuenta todos sus efectos en exposición aguda al agente o agentes en cuestión.
2. Los efectos moduladores que ejercen ciertos fármacos sobre determinadas funciones fisiológicas. Tal es el caso de las hormonas de sustitución.
3. Los efectos secundarios de determinados tipos de fármacos, pueden ser muy importantes (efecto sedante de fármacos de muy distinta acción farmacológica).
4. Signos y síntomas observados o relacionados con las zonas u órganos de contacto directo con el agente.

Para terminar, y en consonancia con los cuatro puntos anteriores, se debe insistir especialmente, una vez más, en la especificidad de esta vigilancia en relación con los principios activos (y otros posibles agentes químicos) a los que el trabajador esté o pueda estar expuesto. De una manera más general, conviene tener presente que se conoce muy poco en cuanto a las potenciales consecuencias de la exposición profesional sobre la salud debidas a las diferencias individuales en el metabolismo de los fármacos, como son, por ejemplo, las diferencias genéticas relacionadas con la capacidad metabólica de los distintos individuos. Finalmente, corresponde al médico responsable evaluar los posibles riesgos y daños para la salud del trabajador, así como implementar los procedimientos adecuados para su prevención, que se puedan derivar a consecuencia de interacciones entre fármacos a los que esté expuesto de manera simultánea o sucesiva, sin un intervalo de no exposición lo suficientemente largo como para que no se puedan producir tales interacciones, tanto desde el punto de vista toxicocinético como toxicodinámico.

## Procedimiento de cálculo de un valor guía a partir de datos de exposición

Cuando se parte de datos orales de exposición animal expresados como mg/Kg comida/día, hay que seguir tres pasos para obtener el valor guía expresado en mg/m<sup>3</sup> (que se aplica a exposiciones ambientales de 8 horas).

**1er Paso:** Si los datos por exposición oral se presentan en unidades de mg/kg comida/día, se tiene que dividir dicha dosis por un factor de 7 (ratón), 10-20 (rata), 25 (cobaya), 33 (conejo) y 40 (perro «beagle») para obtener la dosis oral equivalente en mg/kg peso/día.

**2º Paso:** La dosis oral en mg/kg peso/día se divide por un factor, derivado de los estudios de toxicidad aguda en la misma especie animal, para obtener una dosis respiratoria equivalente en mg/kg peso/día.

Hay 3 opciones posibles para obtener dicho factor, en función de los datos disponibles:

a.

$$\frac{DL_{50 \text{ oral}}}{DL_{50 \text{ respiratoria}}}$$

Ambos expresados en mg/kg peso.

La dosis oral en mg/kg peso/día (pasos) se divide entonces por a.

b.

$$\frac{DL_{50 \text{ oral}}}{CL_{50} \cdot \text{volumen respirado minuto} \cdot t}$$

Ambos expresados en mg/kg peso.

La  $CL_{50}$  (en mg/l) se tiene que multiplicar por el volumen respiratorio por minuto y por t (duración de la exposición en minutos).

Los valores del volumen respiratorio son los siguientes:

- ratón = 1,2 l/kg peso corporal
- rata = 0,61 l/kg peso corporal
- cobaya = 0,3 l/kg peso corporal
- conejo = 0,36 l/kg peso corporal
- mono = 0,32 l/kg peso corporal
- perro beagle = l/kg peso corporal

Este valor de  $DL_{50}$  respiratorio en mg/kg peso/día se puede aplicar como en el punto a.

- c. Compuestos administrados por vía intraperitoneal (i.p.) pasarán a través del hígado, mientras que los compuestos administrados por vía intravenosa (i.v.) o por inhalación no lo harán. La  $DL_{50 \text{ respiratoria}}$  se supone que se encontrará entre los valores de  $DL_{50 \text{ iv}}$  (bajo) y de  $DL_{50 \text{ ip}}$  (alto). Por la cual cosa, se propone que se puede considerar que:

$$DL_{50 \text{ resp}} \text{ aproximada} = \frac{DL_{50 \text{ ip}} + DL_{50 \text{ iv}}}{2}$$

Este valor se aplica de nuevo como en el punto a.

La opción a es preferible a la b, y de la misma forma, esta lo es a la c, porque cada vez aumentan las suposiciones.

**3er Paso:** La dosis oral en mg/kg peso se ha extrapolado a la equivalente dosis respiratoria en mg/kg peso. El siguiente paso consiste en aplicar los factores de seguridad.

Se puede hacer entonces un cálculo aproximado del VGEL (Valor Guía de Exposición Laboral para trabajadores adultos, en mg/m<sup>3</sup>), calculando, en primer lugar, el valor NOEL:

NOEL en mg/kg peso dividido por el cociente

$$\frac{DL_{50 \text{ oral}}}{DL_{50 \text{ respiratoria}}}$$

y multiplicado por un factor, construido de la siguiente manera:

- dividido por FS (factor de seguridad)
- multiplicado por 70 (peso de un hombre adulto en kg)
  
- dividido por 10 (volumen respiratorio - 8h en m<sup>3</sup>)

El valor de NOEL (2) oral a largo plazo viene entonces multiplicado por

$$\frac{\text{FS} \times 10}{\text{DL}_{50 \text{ oral}}} \times \frac{\text{DL}_{50 \text{ resp}}}{\text{DL}_{50 \text{ oral}}}$$

Por lo tanto:

$$\text{VGEL (mg/m}^3\text{)} = \frac{70}{\text{FS} \times 10} \times \frac{\text{DL}_{50 \text{ resp}}}{\text{DL}_{50 \text{ oral}} [\text{ó (b) ó (c)}]} \times \text{NOEL (2)}$$

Este sería, teóricamente, un nivel higiénicamente aceptable en aire para trabajadores adultos, expresado en mg/m<sup>3</sup>, durante 8h de exposición diaria.

En la fórmula, tal como se deduce de todo lo expuesto, si no se dispone de la DL<sub>50 resp</sub>/DL<sub>50 oral</sub> se emplearán los valores obtenidos mediante (b) ó (c). En esta expresión se considera que el tiempo de permanencia del fármaco en el organismo es muy corto o que su acumulación no tiene efectos.

## Bibliografía

1. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales.  
RD 39/1997, de 17 de enero, Reglamento de los servicios de prevención.
2. RD 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo.
3. RD 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes cancerígenos durante el trabajo. Modificado por RD 1124/2000, de 16 de junio, y RD 349/2003, de 21 de marzo.
4. RD 486/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo.
5. RD 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos.
6. NTP 586-2001: Control biológico: concepto, práctica e interpretación. Colección Notas Técnicas de Prevención. M° de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Madrid.
7. AGIUS, R.  
**Occupational Exposure Limits for Therapeutic Substances**  
*Am Occup Hyg*, 33: 555-562. (1989).
8. BINKS, S.P.  
**Occupational Toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work**  
*Occup Med*, 53: 363-370. (2003).
9. HERON, R.J.L., Y PICKERING, FC.  
**Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs)- In-depth Review**  
*Occup Med*, 53: 357-362. (2003).
10. NAUMANN, B.D.Y SARGENT, E.V.  
**Setting Occupational Exposure Limits for Pharmaceuticals**  
*Occup Med: State of the Art Reviews*, 12: 67-80. (1997)
11. OBIOLS, J.  
Control Biológico de los Trabajadores expuestos a contaminantes químicos.  
M° de Trabajo y Asuntos Sociales, INSHT, CNCT, Barcelona, 1998.
12. PASTINO, G.M., KOUSBA, A.A., SULTATOS, L.G. Y FLYNN, E.J.  
**Derivation of occupational exposure limits based on target blood concentrations in humans.**  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology* 37. 66-72. (2003)
13. SARGENT, E.V.Y KIRK, G.D.  
**Establishing Airborne Exposure Control Limits in the Pharmaceutical Industry**  
*Am Ind Hyg Assoc J*, 49: 309-313. (1988)
14. SARGENT, E.V, NAUMANN, B.D., DOLAN, D.G., FARIA, E.C. Y SCHULMAN, L.  
**The Importance of Human Data in the Establishment of Occupational Exposure Limits**  
*Human and Ecological Risk Assessment* 8(4): 805-822. (2002)
15. TEICHMAN, R.F, FALLON, L.F. JR. Y BRANT RAUF, PW.  
**Health Effects on Workers in the Pharmaceutical Industry: a Review**  
*J Soc Occup Med*, 38: 55-57.
16. TOMEI, F, IAVICOLI, S., IAVICOLI, A. ET AL  
**Liver Damage in Pharmaceutical Industry Workers.**  
*Arch Environ Health* 50:293-297(1995)

---

(\*) En el momento de redactar la NTP, el grupo estaba formado por las siguientes personas: Arévalo, Alex; Closa, Montse; Delfin, Elvira y Safont, Mónica (Boehringer Ingelheim España, S.A.); Arias, M. Paz (Esteve Química, S.A.); Berbel, Francisco (Unión Químico Farmacéutica, S.A.); Bricios, Esther y Torres, Alejo (Grupo Uriach); Cruz, Inma; Cussó, Francesc y Hernández, Mónica (Merck Farma y Química, S.A.); Escamilla, Ramón (Grupo Ferrer Internacional); García, Verónica (Ipsen Pharma); Galisteo, Míriam; Guardino, Xavier; Obiols, Jordi; Solans, Xavier y Solé, Dolores (INSHT); Márquez Fernández, Antonio José (Farmhispania); Moyés, Enric y Portella, Joan



