

## NTP 722: Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías

Ingrédients actifs dans ('industrie pharmaceutique (II): Control d'exposition par catégories  
 Drugs in the Pharmaceutical Industry (II): Exposure Control by Category-Assignment

### Análisis de la vigencia

Vigencia	Actualizada por NTP	Observaciones	
Válida		Complementa las <b>NTP's 721, 723 y 724</b>	
ANÁLISIS			
Criterios legales		Criterios técnicos	
Derogados:	Vigentes:	Desfasados:	Operativos: <b>Si</b>

### 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 describen algunos aspectos del control de exposición a principios activos farmacéuticos y de las estrategias para llevarlo a cabo de manera efectiva. La adopción de un sistema de categorías previamente establecidas, que representan zonas o niveles de peligrosidad creciente como agentes químicos del lugar de trabajo, permite asignarle a cada principio activo la categoría que le corresponde, de acuerdo con su farmacología y toxicología. A los efectos de esta asignación, se parte de las propiedades que se han ido poniendo en evidencia a lo largo del proceso de investigación del fármaco, desde su inicio y en los distintos tipos de ensayos.*

### Introducción

Para el control de riesgos y la prevención de daños a la salud de los trabajadores que se pueden derivar de la exposición a principios activos farmacéuticos y componentes de los medicamentos en sus puestos de trabajo, la acción preventiva se debe centrar especialmente en la adopción de medidas higiénicas y procedimientos de trabajo eficaces a tenor de su peligrosidad. Desde el punto de vista higiénico, para el logro de niveles aceptables de riesgo es imprescindible el empleo de sistemas de control adecuados

basados, bien en límites, bien en categorías, y ajustados a las características de peligrosidad del principio activo en cuestión, en cada caso.

En el ámbito de la industria químico-farmacéutica, se hace referencia a valores límite de exposición ocupacional como "límites de control de exposición" por las características diferenciales de los principios activos y, especialmente, por las razones que más adelante se exponen. El establecimiento de límites de control en la exposición industrial a estas sustancias parte del hecho de que los nuevos fármacos son más específicos y más potentes. La especificidad significa que, a medida que se conocen mejor los mecanismos subyacentes a los procesos patológicos, se van desarrollando fármacos nuevos capaces de unirse selectivamente a determinados receptores, estructuras moleculares o inhibir enzimas específicas, en los que han de actuar. Esta propiedad lleva consigo una mayor potencia; es decir, que se requiere una menor dosis o concentración del principio activo para conseguir el efecto terapéutico buscado en el tratamiento de la enfermedad, cuadro clínico o proceso. Todo esto, en cuanto a la protección de la salud de los trabajadores, es determinante de la exigencia de unos límites para el control de exposición que generalmente son más bajos que la mayoría de los límites de exposición profesional (LEP) adoptados para los restantes agentes químicos.

## **Exposición a principios activos y establecimiento de límites de control de exposición**

Esta exigencia tiene, pues, su razón de ser en esta potencia progresivamente creciente de los nuevos fármacos. Fue en los procesos de mejora de las condiciones de producción a fin de evitar la exposición de los trabajadores a nuevos principios activos, algunos de ellos extraordinariamente potentes, cuando se comprobó que existía una analogía entre el progresivo nivel de contención, necesaria para controlar su presencia en el ambiente (principalmente en forma de polvo) mediante técnicas y equipos de seguridad, y los Niveles de Bioseguridad (que van del 1 al 4) de las instalaciones empleadas en las unidades de investigación en el manejo de microorganismos, cada vez más patógenos. La creación de barreras eficaces ha sido el enfoque de preferencia para evitar la exposición laboral, con una estrategia de control similar a la empleada para un alto Nivel de Bioseguridad, a fin de evitar la salida de las zonas de control de gérmenes altamente patógenos y, por tanto, de peligrosidad extrema. También ha contribuido a la adopción de soluciones higiénicas la experiencia en otros sectores industriales, con exigencia de altísimos niveles de calidad de aire, en cuanto a ausencia de partículas, como son la industria de semiconductores o las técnicas de aislamiento microbiológico entre otras.

Tal como se describe en la **NTP 723** (Los fármacos en la industria farmacéutica (III): evaluación de los riesgos de los principios activos; apartado 2. La evaluación de los riesgos inherentes a los principios activos. Algunos ejemplos), frente a un fármaco nuevo hay que llevar a cabo todo un proceso de evaluación de los riesgos que le son inherentes, con respecto a la población trabajadora expuesta, y que termina en la gestión del riesgo, con la elaboración de unas posibles actuaciones preventivas y la adopción de las que se estimen más eficaces. Se deben evaluar todos los efectos potenciales, agudos y crónicos, con criterios adecuados, en unas condiciones y por unas vías de exposición que, frecuentemente, no tienen ninguna relación directa con su uso terapéutico. Así, por ejemplo, unos efectos secundarios de escasa importancia en la aplicación terapéutica, como pueden ser un ligero dolor de cabeza o un cierto entumecimiento tras la administración de un fármaco, resultan inadmisibles cuando tienden a afectar o afectan de manera permanente a un trabajador de su producción. Tales efectos representan una clara disminución de su bienestar físico, de su calidad de vida, y, a la larga, de su estilo de vida, que resulta inevitablemente modificado por estas alteraciones a consecuencia de un

control higiénico inadecuado.

El establecimiento de valores de concentración ambiental (cuando no se dispone de LEP) para los principios activos que se puedan usar como guía en la evaluación riesgos y para elaborar programas de prevención en materia de higiene y seguridad en la industria farmacéutica, en general sólo se puede llevar a cabo en una fase relativamente tardía del desarrollo de un fármaco. Para ello, en principio, hay que disponer de los resultados de la fase preclínica y de los primeros datos en cuanto a la salud humana, que permitan fijar el valor NOEL. Cuanto mayor es la cantidad y calidad de la información disponible mayor será la fiabilidad del valor guía. La elaboración de valores guía es objeto de estudio en la **NTP 724** (Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía de exposición laboral, apartado 2. Elaboración de un valor guía de exposición laboral (VGEL). El valor NOEUNOAE; tabla 1). Si no se dispone del NOEL o los efectos adversos potenciales de un principio activo no son realmente cuantificables, no se puede obtener un valor guía.

Cuando, por la razón que sea, no se dispone de tal valor guía, se puede recurrir alternativamente a asignar el fármaco a una de las categorías de un sistema establecido al efecto, que representan bandas o zonas exposición ocupacional. Hay diversos sistemas de este tipo, con categorías de exposición equiparables, si bien los criterios concretos de asignación son diferentes. De acuerdo con este enfoque, pues, se debe distinguir entre los valores guía para el control de la exposición y un sistema de categorías. El sistema de categorías de límites de control de exposición basados en la eficacia (performancebased exposure control limit, PB-ECL) descrito por Naumann es el que se comenta en esta nota técnica.

Cada categoría lleva implícitos unos controles de ingeniería y los procedimientos de control administrativos adecuados para mantener la exposición del trabajador a un principio activo dentro de un nivel previamente especificado. Tales categorías establecen niveles de control necesarios para que los riesgos se sitúen dentro de unos niveles aceptables durante la realización de unas determinadas operaciones. Existe una clara correlación entre las medidas a adoptar (según la categoría) y el peligro intrínseco del principio activo en cuestión, determinado por sus propiedades específicas. Una vez asignada una categoría concreta a un fármaco, el nivel de contención se logra por una combinación de controles de ingeniería, procedimientos administrativos y prácticas de manejo. Conviene recordar la necesidad de prevenir también los riesgos y daños a la salud que se puedan derivar de los productos intermedios de los procesos de síntesis, con propiedades farmacológicas similares al principio activo o dar origen a otros efectos específicos.

Los datos que progresivamente se puedan generar en el proceso de desarrollo e investigación del fármaco deberán ser oportunamente evaluados conjuntamente con todos aquellos de los que ya se dispone de fases anteriores. El resultado final de todo el proceso puede ser la adopción de un valor guía de exposición laboral o la asignación de una categoría definitiva, según la información disponible.

## Las categorías del PIB-ECL

Existen cinco categorías dentro de los límites de control de exposición basados en la eficacia o PB-ECL, cuyos criterios generales de inclusión se presentan de manera resumida en la **tabla 1**. Los aspectos farmacológicos y toxicológicos como la potencia; características, sintomatología y gravedad de los efectos en la exposición aguda; posibilidad, gravedad, acumulación y reversibilidad de los efectos en la exposición crónica al fármaco, son los que definen las distintas categorías del sistema.

**Tabla 1**  
**Categorías de los límites de control de exposición y algunas características de asignación**

CARACTERÍSTICAS	CATEGORÍA				
	1	2	3	4	5
Potencia mg/día	>100	>10-100	0,1-10	<0,1	<0,1
Toxicidad aguda	Ligera	Moderada	Alta	Extrema	Súper
Efectos agudos: gravedad/ Fiabilidad sintomatología inmediata	Baja/Sí	Baja/Sí	Moderada/Relativa	Moderada- alta/ Poco fiable	Alta/Ninguna fiabilidad
Intervención médica	No precisa	No precisa	Puede ser precisa	Inmediata	Inmediata
Sensibilización	No	Moderado	Moderado	Potente	Extremo
Efectos crónicos: posibilidad, gravedad, acumulación	Improbable- Ninguno	Improbable- Ninguno	Posible-Escasos	Probable- Moderados	Conocidos Graves
Reversibilidad	Reversibles	Reversibles	Puede no revertir	Puede no revertir	Irreversible

Las características más destacadas de cada una de las cinco categorías se presentan en las respectivas **tablas 2 a 6**. Para cada categoría se incluye un margen en el que típicamente se sitúan los valores límite de los fármacos que se incluyen en ella.

**Tabla 2**  
**Categoría 1 de PB-ECL**

<b>LÍMITE DE EXPOSICIÓN:</b> <b>1 a 5 mg/m<sup>3</sup>, promedio para jornada de 8 horas</b>
TÍPICAMENTE SON:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Principios activos de <b>muy baja potencia farmacológica</b>, que se administran en dosis de:  ≈ 200 mg a varios g/día</li> <li>No tiene efectos tóxicos sistémicos importantes.</li> <li>Puede tener algún efecto secundario <b>reversible</b> reconocido, aunque nunca son graves (sedación, o ligera excitación, dolor de cabeza).</li> </ul>

**Tabla 3**  
**Categoría 2 de PB-EC**

<b>LÍMITE DE EXPOSICIÓN:</b> <b>0,1 a 1 mg/m<sup>3</sup>, promedio para jornada de 8 horas</b>
TÍPICAMENTE SON:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Principios activos de <b>baja potencia farmacológica</b>, que se administran en dosis de:  ≈ 20 a 60 mg/día</li> <li>En caso de sobreexposición aguda, se requieren sólo unos primeros auxilios.</li> <li>De muy baja toxicidad sistémica, que es <b>reversible</b>.</li> </ul>

- Muy raramente efectos secundarios de cierta importancia.

**Tabla 4**  
**Categoría 3 de PB-EC**

<b>LÍMITE DE EXPOSICIÓN:</b> 1 a 100 µg/m <sup>3</sup> , promedio para jornada de 8 horas
TÍPICAMENTE SON:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principios activos de <b>potencia farmacológica media-alta</b>, que se administran en dosis de:  ≈ 5 a 20 mg/día</li> <li>• Efectos <b>agudos sistémicos importantes</b>, normalmente <b>reversibles</b>, pero de <b>remisión lenta</b>, a veces <b>no totalmente reversibles</b>.</li> <li>• Tras exposición prolongada, es más probable que los efectos <b>no sean totalmente reversibles</b>.</li> <li>• Efectos adversos no terapéuticos moderados y transitorios (como posibles cambios en la función hepática, que debe ser controlada), que suelen revertir una vez cesa la administración.</li> </ul>

**Tabla 5**  
**Categoría 4 de PB-EC**

<b>LÍMITE DE EXPOSICIÓN:</b> < 1 µg/m <sup>3</sup> , promedio para jornada de 8 horas
TÍPICAMENTE SON:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principios activos de <b>potencia farmacológica muy alta</b>, que se administran en dosis de:  ≈ 5 a 100 mg/m<sup>2</sup>, en ciclos de varias semanas</li> <li>• Toxicidad sistémica en <b>exposición aguda</b>, con síntomas que requieren intervención inmediata, con <b>efectos graves no reversibles</b>.</li> <li>• <b>Efectos muy graves en exposición crónica, no reversibles</b>.</li> <li>• Posibles efectos adversos agudos y crónicos de carácter discapacitante.</li> </ul>

**Tabla 6**  
**Categoría 5 de PB-EC**

<b>LÍMITE DE EXPOSICIÓN:</b> extremadamente bajo
En el momento actual no hay ninguna sustancia con esta categoría asignada.
TÍPICAMENTE SERÍAN:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principios activos de <b>potencia farmacológica y/o tóxica extraordinariamente elevada</b>.</li> <li>• Una sola dosis podría producir efectos <b>con riesgo de muerte</b>, requiriendo una intervención médica inmediata.</li> <li>• Podrían producir efectos <b>irreversibles</b> en la salud de carácter discapacitante o con reducción de la esperanza de vida.</li> </ul>

## Inclusión de los principios activos en las categorías del sistema

Previamente a la asignación definitiva de una de las distintas categorías reseñadas en el

apartado anterior, conviene señalar que, cuando un principio activo está en la fase inicial de desarrollo, se le asigna provisionalmente la categoría P-3 ("P" de provisional), a no ser que por alguna razón concreta se le deba asignar inicialmente otra. La asignación de la categoría definitiva, que anula la provisional (aunque puede coincidir con ella, eliminándose la P), requiere disponer de una información mucho más amplia, que normalmente incluye, por lo menos, el primer estudio de administración durante 90 días; todo ello mientras la producción pasa de laboratorio a planta piloto y permite, en este tipo de instalaciones, la adopción de las medidas de ingeniería de control adecuadas, de acuerdo con los correspondientes criterios higiénicos. De hecho, desde el primer momento se abre un proceso de reevaluación continuada, a medida que se van generando nuevos datos.

La aplicación de los criterios de la aludida **tabla 1** requiere, por una parte, una evaluación de todos los datos disponibles sobre el compuesto, generados a lo largo de las distintas fases de su desarrollo; especialmente los concernientes a su farmacología, los efectos farmacológicos y las relaciones dosis-efecto observadas, efectos adversos y toxicología (exposición aguda y crónica), resultados de los estudio preclínicos y de la investigación clínica. Por otra, puesto que los criterios de aplicación se refieren a características que, en realidad, forman un espectro continuo, la asignación de un principio activo a una categoría específica requiere el buen juicio de un profesional experto; de tal manera que el resultado final, la categoría definitiva asignada, debe reflejar la evaluación global de todas y cada una de sus características. En la asignación de un valor límite o de una categoría se tiene en cuenta básicamente los rasgos de los tres tipos de efectos incluidos en tabla 9 (ver más adelante), que se aplica a los efectos agudos y efectos crónicos, que son el punto de partida inicial.

## Efectos agudos

Por lo que hace referencia a estos efectos los criterios de inclusión son los que se presentan en la **tabla 7**.

**Tabla 7**  
**Efectos agudos. Criterios de inclusión en la categoría**

### SE TENDRÁN EN CUENTA:

- Dosis necesaria para producir los efectos farmacológicos y los efectos secundarios
- Tipos de acción farmacológica esperada
- Mecanismo de acción
- Resultados de los estudios de toxicología aguda en animales, normalmente por distintas vías de administración:  $DL_{50}$ , y  $CL_{50}$
- Gravedad de los posibles efectos agudos por sobreexposición, a tenor de la acción farmacológica esperada, y posibilidad de lesiones graves o incluso la muerte
- Posibilidad de tratamiento médico
- Necesidad de intervención médica en caso de sobreexposición; rapidez de la respuesta; existencia de antídotos; la pertinencia de atención sintomática/medidas de soporte
- Tiempo entre la aparición de síntomas de alarma (reveladores de sobreexposición) y la de efectos graves

- Reversibilidad de los efectos
- Posibilidad y facilidad de sensibilización (estudios de exposición en cobayas para: a) producir sensibilización, y b) producir respuesta en animales sensibilizados. A veces, hay estudios en la especie humana)

## Efectos crónicos

Los criterios de inclusión de este tipo de efectos se presentan en la **tabla 7**. La evaluación posterior de cada uno de sus apartados partiendo de los datos disponibles en cada momento, junto con los de la **tabla 6**, permite la inclusión dentro de una categoría.

La complejidad de la ejecución de todo este proceso evaluador para el establecimiento de un valor límite o la asignación de una categoría es evidente. Por ello es conveniente recordar que, en relación con las **tablas 7 y 8** (en cuanto a órganos diana, toxicidad reproductiva, cáncer y otros), y los mecanismos de acción a través de los cuales se presentan, los mencionados efectos se clasifican en tres clases: determinísticos, estocástico-probabilísticos e inmunoalérgicos, algunas de cuyas características diferenciales se presentan en la **tabla 9**, de carácter general. Lo interesante de la tabla es que, una vez observado un tipo de efecto de un determinado agente, por la clase a la que pertenece, y relacionada con su mecanismo de acción, se pueden deducir muchas de sus características útiles para decidir el tipo de control aplicable.

### Tabla 8 Efectos Crónicos. Criterios de inclusión en las categorías

SE TENDRÁN EN CUENTA el tipo de estos efectos con su probabilidad:

- Genotoxicidad en estudios in vitro
- Resultados de los estudios preclínicos y clínicos en cuanto a:
  - Efectos en órganos diana
  - Toxicidad reproductiva (incluida fetal y embrionaria)
  - Cáncer
  - Otros efectos adversos de tipo crónico
- Elemento clave para esta evaluación es a menudo la **dosis más baja requerida para producir estos efectos (LOAEL, lowest-observed-adverse-effect level;** véase **NTP 724**, tabla 1). De preferencia se tomará en consideración el:
  - **NOAEL (no-observed-adverse-effect level;** véase **NTP 724**, tabla 1)

LA GRAVEDAD DE LOS EFECTOS:

- La posibilidad de que los efectos tengan **carácter discapacitante** o puedan implicar **riesgo de muerte**
- Posibilidad de que el **agente o el daño producido** tengan **carácter acumulativo**
- **Carácter reversible** (efectos transitorios) o **irreversible**

- Evaluación de las **consecuencias de la posible discapacidad** o el **impacto en el estilo de vida** del trabajador, o su **bienestar y calidad de vida**

En términos generales, no hay un valor umbral para los efectos probabilísticos ni para las manifestaciones clínicas de los efectos inmunoalérgicos (en individuos ya sensibilizados). Por tal motivo, mientras los efectos determinísticos son susceptibles de prevención mediante la adopción de valores límite de control de exposición adecuados basados en la salud, los de tipo probabilístico no lo son (o muy difícilmente lo son) y su prevención se ha de basar en la adopción de límites técnicos acordes con las tecnologías más avanzadas en el tipo de proceso en cuestión. Obviamente, y esta es una situación muy frecuente, una misma sustancia tóxica puede dar origen a efectos de cada uno de estos tres tipos, lo que obligaría, en principio, a considerar medidas preventivas diferentes en consonancia con los distintos tipos de efectos, aunque deberán prevalecer aquellas que están dirigidas a prevenir el efecto más grave, que, en general, por su naturaleza, es el de tipo estocástico.

**TABLA 9**  
**Algunas características de los efectos determinísticos, estocástico-probabilístico e inmunoalérgico**

CARACTERÍSTICA	TIPO DE EFECTOS			
	Determinísticos	Estocástico-Probabilísticos	Inmuno-alérgicos	
			Sensibilización	Efectos clínicos
<b>Relación</b> Dosis/efecto	Existe	No existe	No existe	Existe
<b>Relación</b> Dosis/respuesta	Existe	Existe	Existe	Existe
<b>Reversibilidad de los efectos</b>	Reversibles (en una primera fase, en general)	Mutágenos reversible Teratógenos y cancerígenos no	Generalmente irreversible	Reversible (eliminar las situaciones que predisponen)

## Bibliografía

1. OBIOLS, J.  
**NTP 586: Control biológico: concepto, práctica e interpretación**  
Colección Notas Técnicas de Prevención. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Madrid.
2. OBIOLS, J.  
**Control Biológico de los Trabajadores expuestos a contaminantes químicos**  
Mº de Trabajo y Asuntos Sociales, INSHT, CNCT, Barcelona, 1998.
3. NAUMANN, B. D., SARGENT, E. V., STARKMAN, B. S. Y OTROS  
**Performance-Based Exposure Control Limits for Pharmaceutical Active Ingredients**  
Am Ind Hyg Assoc J, 57: 33-42 (1996)
4. NAUMANN, B.D., SARGENT, E. V.  
**Setting Occupational Exposure Limits for Pharmaceuticals**  
Occup Med. State of the Art Reviews, 12: 67-80 (1997)
5. HUYARTS, A., DIMERMAN, S., Y F. LAUZIER

## La prévention du risque toxique lié à la fabrication de médicaments

NRS, Documents pour le Médecin de Travail, n° 75 (1998)

---

(\*) 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 (Almirall Prodesfarma); Puig, Miquel (Laboratorios Esteve); Vallés, Gemma (Kern Pharma).

---

Advertencia

© INSHT