

## NTP 723: Los fármacos en la industria farmacéutica (III): evaluación de los riesgos de los principios activos

Les médicaments dans l'industrie pharmaceutique (III): Evaluation des ingrédients actifs.  
Pharmaceuticals in the Pharmaceutical Industry (III): Assessment of the Active Ingredients.

Vigencia	Actualizada por NTP	Observaciones
Válida		Complementa las NTP's 721, 722 y 724
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 los principales aspectos de la evaluación principios activos farmacéuticos como agentes químicos susceptibles de originar riesgos para la salud de los trabajadores de la industria farmacéutica. Se trata de un proceso complejo y técnicamente multidisciplinar, que se inicia con el reconocimiento de todas las propiedades del principio activo, la evaluación de los posibles daños que podría generar en los trabajadores por exposición laboral y que ha de conducir a la adopción de medidas eficaces para prevenir los riesgos y proteger la salud.*

### Introducción

En esta nota técnica se estudian los riesgos intrínsecos de los fármacos por sus capacidades de actuar en el organismo de los individuos sanos (los trabajadores) y, en general, de aquellos que por su estado de salud no requieren un uso terapéutico de los mismos. Tales riesgos derivan de las propiedades concretas de cada principio activo, un agente intrínsecamente peligroso para la salud humana. La cuestión de evitar daños a la salud de los trabajadores estriba en dos puntos. El primero es la adopción de medidas preventivas técnicas y organizativas para evitar o minimizar los riesgos que la exposición laboral pueda potencialmente implicar. El segundo es, una vez cumplidos todos los requerimientos preventivos técnicos de ingeniería, desde el punto de vista de seguridad y especialmente de higiene industrial, y de tipo organizativo, evaluar adecuadamente el estado de salud de cada trabajador, en función de los principios activos a que pueda estar expuesto, de sus propias características y de cualquier otra condición biológica, fisiológica o patológica que pueda hacer que sea especialmente sensible.

El proceso evaluador de los posibles efectos de un principio activo sobre la salud por la exposición laboral en la industria químico-farmacéutica es largo y complejo, cuyo resultado es el conocimiento del riesgo intrínseco del fármaco. Este proceso debería iniciarse en el mismo momento en que empieza la investigación del principio activo por parte de la empresa que lo desarrolla. El punto de partida es el reconocimiento de las propiedades farmacológicas y toxicológicas del principio activo procedente de las distintas fases de estudio. A partir de ahí se puede establecer las posibles relaciones entre exposiciones y efectos en las personas que permiten anticipar y, por tanto, prevenir, las posibles alteraciones de salud en la población trabajadora.

### Evaluación de riesgos inherentes a los principios activos

#### Introducción

Un posible enfoque podría ser el que se presenta en figura 1, a modo de analogía con el que se emplea para la evaluación del riesgo para la salud humana por exposición medioambiental a compuestos cuyas propiedades o características inicialmente no se conocen o se conocen poco. Este enfoque describe un proceso que comprendería tres etapas.

**Figura 1**  
**Evaluación de los riesgos de los principios activos farmacéuticos (p.a) como agentes químicos**

IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO (INVESTIGACIÓN)	EVALUACIÓN DEL RIESGO		GESTIÓN DEL RIESGO
Observaciones de laboratorio y de campo de las exposiciones y efectos sobre la salud en un p.a. concreto	<b>PELIGROS IDENTIFICADOS</b> ¿Este p.a. qué efectos adversos causa?		<b>DESARROLLO DE MEDIDAS PREVENTIVAS (M.P.)</b>
			↓
Información sobre los métodos de extrapolación: dosis alta a dosis baja y animal → hombre	<b>EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN dosis-respuesta</b> ¿Cuál es la relación dosis-incidencia efecto? (¿NOEL/NOAEL?)	<b>CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO:</b> Incidencia estimada de los efectos adversos en una población dada	Evaluación Impacto M.P. en: salud laboral, organización, costos
			↓
Mediciones de campo, exposiciones estimadas, caracterización poblaciones	<b>EVALUACIÓN EXPOSICIÓN</b> actual/prevista en distintas condiciones		<b>DECISIONES EN PREVENCIÓN</b>

La primera etapa sería la de identificación del peligro, que se corresponde con la investigación de sus propiedades farmacológicas y toxicológicas desde la fase inicial (y sobre cuyo conocimiento se progresa a medida que avanzan las distintas fases de la investigación, como se ha señalado).

La segunda etapa es la de evaluación del riesgo una vez identificados los peligros, y conocida la relación dosis-respuesta (dosis-incidencia de efectos a distintos niveles de exposición). Para unos niveles de exposición en unas determinadas condiciones higiénicas se pueden estimar los efectos adversos que podría ejercer en la población trabajadora (de unas ciertas características) y que precisamente se trata de prevenir. A tal fin, es necesario conocer la relación dosis-respuesta para el efecto crítico del fármaco o para el efecto adverso que se trata de prevenir y cuyos mecanismos han de haber sido establecidos. El NOAEL (Non Observable Adverse Effect Level), cuando se puede determinar y es conocido, permite establecer un valor guía de exposición laboral que podría representar un riesgo aceptable.

La última etapa es precisamente la de la gestión del riesgo, el desarrollo de unas actuaciones preventivas que, como ya se ha señalado, básicamente se han de traducir en controles técnicos, procedimientos administrativos y prácticas de manejo. Estas medidas preventivas, para que sean válidas, han de permitir la reducción del riesgo para los trabajadores hasta un nivel residual mínimo aceptable, tanto si es posible adoptar un valor guía específico como si sólo se puede asignar una categoría al fármaco en cuestión.

Tales medidas han de tener en cuenta no sólo las características de la población trabajadora expuesta (totalmente distintas de las que presentan los pacientes a los que se administra con fines terapéuticos), considerando todo el grupo (suponiendo que sea este el caso), desde una perspectiva epidemiológica, sino también individualmente, puesto que algunas características individuales conocidas pueden convertir a determinados trabajadores en especialmente sensibles. La condición de trabajador especialmente sensible obliga a la adopción de las medidas preventivas necesarias, que, por tanto, han de estar incluidas dentro del conjunto de las posibles medidas a implantar.

Conviene destacar, además, la importancia de llevar a cabo una vigilancia de la salud específica adecuada, en consonancia con las propiedades del fármaco en cuestión, considerando las características de la población trabajadora expuesta en su conjunto y las individuales de cada trabajador.

## Ejemplos

A fin de ilustrar la complejidad y cantidad de información que puede ser necesario manejar, se presentan a continuación tres fármacos con unas características terapéuticas bien determinadas, a modo de ejemplos: levotiroxina sódica, liotironina sódica y mecloretamina. Se destacan los aspectos más sobresalientes que concurren en el diseño y adopción de medidas preventivas, así como en el establecimiento o adopción de un valor guía (porque no se dispone de LEP), en la asignación de una categoría al fármaco o en considerar determinados aspectos por parte del médico en cuanto a la vigilancia de la salud de los trabajadores.

Las propiedades farmacológicas de los tres ejemplos presentados son las que están ampliamente reconocidas y descritas en la literatura científica. En la práctica, para llevar a cabo una correcta evaluación de los riesgos inherentes a un fármaco nuevo, deberá disponerse de: los datos de toxicología aguda y crónica animal, especialmente la DL<sub>50</sub>, (CL<sub>50</sub>), NOEL/NOAEL (véase NTP 724, Los fármacos en la industria farmacéutica (IV): valores guía de exposición laboral, tabla 1), propiedades farmacológicas evidenciadas en los estudios animales y especialmente en el hombre, contraindicaciones, efectos secundarios e interacciones con otros fármacos. Deliberadamente, algunos aspectos, como reacciones debidas a la idiosincrasia de algunos individuos se han dejado de lado.

- **LEVOTIROXINA SÓDICA** (tiroxina). Es la sal sódica de la tiroxina (L-T<sub>4</sub>) que disponible en la forma comprimidos o la forma inyectable (como polvo liofilizado).
- **LIOTIRONINA SÓDICA** (T<sub>3</sub>). Es la sal sódica de la triyodotironina (L-T<sub>3</sub>), disponible en la forma comprimidos.
- **MECLORETAMINA**. Es un fármaco antineoplásico empleado en la quimioterapia del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Químicamente pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas; farmacológicamente actúa como agente alquilante y sus efectos terapéuticos y citotóxicos se relacionan directamente de su capacidad de alquilación del ADN, la molécula que en forma de doble cadena acoplada contiene la información genética.

## • Levotiroxina sódica y liotironina sódica

Las propiedades farmacológicas más destacables de la levotiroxina en adultos se presentan en la tabla 1. En la figura 2 se presenta un esquema elemental de un mecanismo de feed-back hormonal de carácter general, pero extremadamente simplificado. La L-T<sub>4</sub> actúa suprimiendo la síntesis de TSH por un mecanismo de este tipo. La liotironina actúa de manera similar a la levotiroxina, siendo la característica más destacable que su actividad farmacológica es mucho mayor que la de la L-T<sub>4</sub>; se trata de un fármaco aun más potente, por lo que se administra en dosis entre 25 y 50 µg/día.

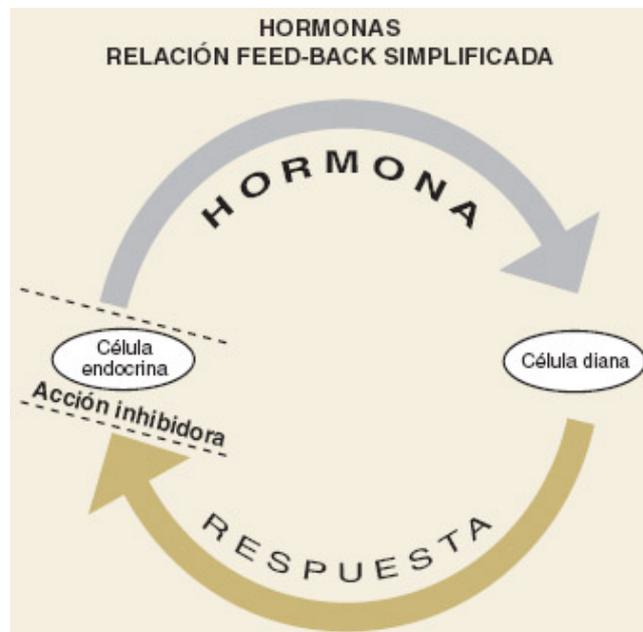
Se resumen a continuación los rasgos farmacológicos y toxicológicos más sobresalientes de la levotiroxina y la liotironina. Actúan inhibiendo la síntesis de tirotrópina hipofisaria (TSH), reduciendo, en consecuencia, su nivel en sangre. La exposición descontrolada en individuos con patología cardíaca podría llegar a ser crítica, ya que en ciertos casos se ha demostrado que la administración ha tenido consecuencias fatales. En general, se deberían considerar los riesgos potenciales de este tipo para los trabajadores que superen los 50 años. Puesto que los efectos de una sola dosis no se presentan de manera inmediata y tardan más de una semana en alcanzar su máximo, es plausible que de producirse sobreexposiciones de origen laboral, dependiendo de su intensidad y duración, algunas de sus manifestaciones se retrasen bastantes días, las de tipo agudo, o años, las de tipo crónico, a tenor de los propios mecanismos de acción de estas hormonas, como la posible pérdida de peso. Existe la posibilidad de efectos adversos en trabajadores con insuficiencia adrenal.

**Tabla 1**  
**LEVOTIROXINA SÓDICA (tiroxina), farmacología**

- Se la considera de elección como hormona tiroidea de sustitución en **hipotiroidismo o cretinismo** o en terapia de supresión de TSH (por mecanismo de feed-back).
- Tiene una acción potente y prolongada.
  
- Se absorbe relativamente bien por vía digestiva (absorción aumentada con el estómago vacío y en presencia de ciertos compuestos, complementos de hierro e hidróxido de aluminio).
- Dosis como hormona de sustitución: ≈ 100 µg/día para una persona de peso medio (70 kg).
- Las hormonas tiroideas ejercen efecto calorígeno (con aumento de consumo de oxígeno), incremento del gasto calórico en una serie de tejidos: músculo esquelético, hígado y especialmente corazón.
- La dosis tóxica oral más baja publicada en exposición repetida en el hombre (3 semanas) que ha producido alteraciones del electrocardiograma es 30 µg/kg de peso.
- Tendencia a aumentar el ritmo cardíaco, gasto cardíaco, descenso de la resistencia periférica y de la presión arterial media.
- El efecto máximo de una dosis única se produce a los 9 días, y el descenso hasta la mitad del máximo se produce sobre los 12 días.
- En personas de 60 años, la instauración del tratamiento a la dosis de 25 µg/día, evita **riesgo de exacerbación de procesos cardíacos subyacentes o no diagnosticados**. Se han descrito **casos de muerte por arritmia** al inicio de la terapia de sustitución.
- Estimulan el metabolismo lipídico (lipólisis) y la transformación del colesterol en ácidos biliares (hipocolesterolemia).
- Puede causar graves alteraciones en personas con insuficiencia adrenal.
  
- La **semivida (\*) de la molécula en el organismo es de una semana**; al cabo de un mes de tratamiento se ha alcanzado el equilibrio.
- Tras la **supresión de la exposición**, la eliminación del agente del organismo precisa muchas semanas.
- En personas con insuficiencia adrenal puede causar graves trastornos.
  
- No hay pruebas concluyentes de toxicidad reproductiva. No se han llevado a cabo estudios de exposición crónica para evaluar su potencial carcinogénico, mutagénico ni de alteración de la fertilidad.
- Se excreta en muy pequeña cantidad a través de la leche materna.
  
- No cruza fácilmente la barrera placentaria. No se observan efectos adversos en el feto por la administración de tiroxina durante el embarazo.
- La intoxicación aguda con el fármaco exige una actuación inmediata. En caso de shock proceder a la administración de oxígeno, con ventilación asistida.
  
- Acción antagónica a la de la insulina y fármacos hipoglucemiantes, lo que en diabéticos exige un aumento en la dosificación de estos fármacos. La supresión abrupta de la tiroxina entraña un riesgo de hipoglucemia.
- Acción potenciadora de los anticoagulantes warfarínicos y dicumarínicos, lo que exige una reducción de las dosis de estos fármacos.
- Se han descrito casos de muerte por arritmia en la administración conjunta de T<sub>4</sub> y anfetaminas para el tratamiento de obesidad.

(\*) **Semivida o vida media de una sustancia en el organismo**. Es el tiempo que tal sustancia tarda en reducirse a la mitad de la que había en el momento inicial en el organismo (la dosis administrada o la absorbida).

**Figura 2**  
**Mecanismo hormonal elemental de feed-back**



Los efectos de una intoxicación aguda grave requieren una eficaz actuación inmediata, con los medios de soporte adecuados a fin de evitar posibles daños permanentes. En el ámbito de las interacciones farmacológicas, las dosis habituales de anticoagulantes e hipoglucemiantes que se le hubieran prescrito a un trabajador antes de iniciar su exposición podrían requerir una reducción o un incremento por los respectivos efectos de potenciación y antagonismo demostrados que estas hormonas ejercen sobre tales fármacos. Esto mismo llevaría implícito la posibilidad de que, una vez efectuado el mencionado ajuste, la posterior supresión de la exposición laboral a levotiroxina (o liotironina) pudiera ocasionar riesgos de hipercoagulabilidad o de hipoglucemia en tales trabajadores al cabo de varias semanas (tiempo de eliminación), en caso de no efectuarse de manera concomitante un segundo reajuste de las respectivas posologías. No se pueden establecer valores límite de exposición para la levotiroxina ni la liotironina por cálculo a partir de los respectivos valores NOAEL, puesto que no se dispone de dichos valores.

- **Mecloretamina**

Tal como se presenta en figura 3, la molécula de mecloretamina (una amina terciaria) primero experimenta una ciclación intramolecular a partir de una de las dos cadenas cloroetilo, con liberación de ión cloro, dando como resultado un compuesto de amonio cuaternario, susceptible de realizar un ataque nucleofílico sobre estructuras con elevada densidad de carga negativa. La unión con el N 7 de la guanina, una de las cuatro bases nitrogenadas que forman parte del ADN, es una de las reacciones termodinámicamente favorecidas, dando como resultado un residuo de guanina alquilado en dicho átomo, lo que tiene una gran importancia por los efectos biológicos que este cambio entraña, tal como se resume en la tabla 2.

**TABLA 2**  
**MECLORETAMINA, propiedades bioquímicas, acción biológica, efectos tóxicos y farmacología**

Extraordinaria reactividad química (véase figura 3)
<p><b>CAMBIOS BIOQUÍMICOS</b> básicos inducidos por la alquilación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paso de la forma ceto (normal) de la guanina a la forma enólica.</li> <li>○ La forma enólica de la guanina se acopla con la timina, en lugar de la citosina.</li> <li>○ Durante la síntesis del ADN lleva a la <b>sustitución del par guanina-citosina por el par adenina-timina</b>.</li> <li>○ La adenina alquilada en N7 hace más lábil el anillo imidazólico, con eliminación de residuos de guanina.</li> <li>○ La segunda cadena cloroetilo puede experimentar una segunda ciclación y alquilar un segundo residuo de guanina u otros grupos nucleofílicos, lo que puede significar el <b>entrecruzamiento de dos cadenas de ADN</b> o la de un ácido nucleico con una proteína.</li> </ul>
<p><b>CAMBIOS BIOLÓGICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estas alteraciones estructurales representan daños muy importantes en la estructura del ADN (que normalmente exigen mecanismos de reparación) que explican la <b>acción mutagénica y citotóxica</b> del fármaco. La <b>citotoxicidad se relaciona más directamente con el entrecruzamiento de cadenas del ADN</b>.</li> <li>○ <b>Muerte celular</b> debido a daños estructurales del ADN, la llamada <i>apoptosis</i> o <b>muerte celular programada</b>, un mecanismo complejo de desintegración del núcleo celular, donde se halla el ADN.</li> <li>○ En exposiciones incontroladas, cambios <b>degenerativos en la médula ósea</b> a las 12 horas, que pueden degenerar en aplasia medular.</li> <li>○ Neurotóxico en vivo, por mecanismo implicando el ADN neuronal.</li> <li>○ El líquido actúa como potente irritante, eritema y <b>vesicante</b> en contacto con la piel (quemaduras graves), potente <b>irritante</b> de los ojos (conjuntiva y córnea; incluso ceguera) y <b>vías respiratorias</b>. Pueden pasar 12 horas desde la</li> </ul>

exposición hasta la aparición de los primeros signos, dependiendo de la intensidad y tiempo de exposición (En general, cuanto más pronto aparecen, los efectos son más graves).

- o **Acción tóxica sobre las células ciliadas traqueales**, alterando primero la motilidad ciliar, y ocasionando después el desprendimiento y muerte celular; el efecto es dependiente de la concentración y tiempo.
- o Por vía inhalatoria en exposición aguda y en el hombre, el valor  $CL_{t50}$  es de  $3000 \text{ mg-min/m}^3$  (al vapor); la concentración letal más baja (LCLo) es  $10 \text{ mg/m}^3$ ; NOEL  $2 \text{ mg-min/m}^3$ . La mediana de la concentración-tiempo incapacitante para la visión en el hombre ( $CL_{t50}$ ) es  $100 \text{ mg-min/m}^3$ .

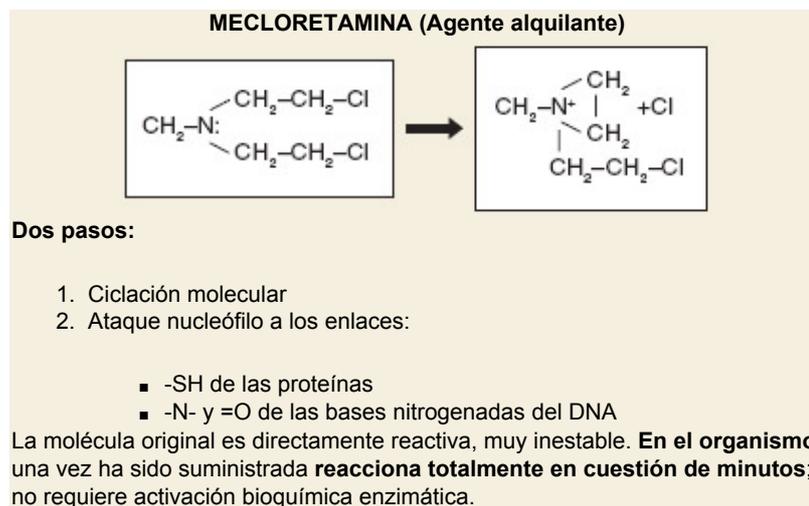
#### USO TERAPÉUTICO:

- o Se emplea en forma de clorhidrato (sólido soluble) en el tratamiento del linfoma de Hodgkin en dosis de  $6 \text{ mg/m}^2$ .

#### Toxicología clínica:

- o Potente irritación muy dolorosa con induración local en caso de producirse extravasación durante la administración intravenosa.
- o Neurotoxicidad.
- o Efectos **tóxicos sistémicos** son: náusea, vómitos, lagrimeo, granulocitopenia, linfocitopenia y trombocitopenia; mielosupresión en individuos con lesión de médula previa o trastorno hematológico primario.
- o Reproducción: retraso menstruación, oligomenorrea, amenorrea; en el hombre reducción de espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total.
- o Cancerígeno.
- o Mutágeno.
- o Citotóxico.

**Figura 3**  
**Estructura de la mecloretamina y reactividad**



La estructura y reactividad de esta molécula explican los graves efectos tóxicos que ejerce en el organismo, de tipo agudo y crónico. Son de especial interés los efectos agudos de tipo irritante reconocidos en el hombre; una concentración de  $1 \text{ mg/m}^3$  durante dos horas produciría incapacidad de visión en la mitad de un grupo de individuos expuestos y, teóricamente, la exposición a  $6 \text{ mg/m}^3$  durante 8 horas, la muerte de la mitad de dicho grupo. Así mismo, de acuerdo con el NOAEL referido (para exposición aguda), no presentarían efecto adverso agudo alguno los miembros de un grupo de personas expuestas a  $0,004 \text{ mg/m}^3$  durante 8 horas. En todo caso el mencionado NOAEL solo hace referencia a los efectos agudos, de tipo determinístico. Por contra, no se puede excluir la ocurrencia de efectos crónicos de tipo probabilístico como la carcinogénesis, mutagénesis y citotoxicidad por debajo de este valor. En consecuencia, no se puede establecer un valor límite de exposición a la mecloretamina capaz de prevenir estos efectos crónicos (probabilísticos) por cálculo a partir del valor NOAEL, puesto que no se dispone de dicho valor para los mismos.

No se dispone de valor límite ambiental de la mecloretamina aplicable en higiene industrial. No obstante, para otra mostaza, de estructura análoga a la mecloretamina, la 2,2'-diclorodietil-etilamina, con un valor  $CL_{t50}$  de  $1500 \text{ mg-min/m}^3$ , se dispone de un valor límite de exposición ambiental de  $0,003 \text{ mg-min/m}^3$ , para 8 horas en el lugar de trabajo (Airborne Exposure Limit) adoptado por el U.S. Department of Health and Human Services.

Conviene resaltar que los efectos que pueden inducir otros fármacos antineoplásicos cuya acción terapéutica se deba también a su acción alquilante (agentes alquilantes), tendrán características similares a los incluidos en la tabla 2, cuando menos en lo que se refiere a los efectos crónicos, por su acción carcinogénica, mutagénica y genotóxica. La ciclofosfamida y el busulfan, p. ej., está clasificados por la IARC como cancerígenos del grupo 1 (cancerígeno para el hombre). Nótese que la quimioterapia combinada MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona) empleada en el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin está incluida, como tal combinación, en el grupo 1, al igual que otras quimioterapias combinadas conteniendo agentes alquilantes mientras que la vincristina está en el grupo 3 (no clasificable como carcinógeno para el hombre).

## Otros factores en la evaluación del riesgo de un principio activo como agente químico en

## la exposición laboral

Además de los efectos terapéuticos, pueden presentarse efectos manifiestamente tóxicos característicos, que deben ser tenidos en cuenta en la mencionada evaluación ya que el riesgo puede resultar incrementado si, además, el estado físico del fármaco facilita su absorción por alguna vía (inhalatoria y dérmica, especialmente), tal como se verá en los ejemplos que se presentan a continuación.

En trabajadores laboralmente expuestos a estrógenos y progesterona se han descrito cambios morfológicos de feminización y masculinización de hombres y mujeres, respectivamente, a consecuencia de hiperestrogenismo. En el hombre se manifiesta por sensibilidad en los pezones, hiperplasia o ginecomastia, disminución de la libido o de la potencia sexual y opresión torácica; en la mujer, por irregularidades en la menstruación (sangrado intermenstrual, con una prevalencia incluso de cuatro veces la del grupo control), leucorrea (flujo vaginal), náuseas, cefaleas, dolor en el pecho y edema de tobillo. No se puede desdeñar el riesgo potencial de cáncer en la mujer: endometrio, cérvix y mama.

En la producción de comprimidos anticonceptivos (estrógenos y progestinas), o en la de inyectables a base de medroxiprogesterona, se han descrito alteraciones bioquímicas no sólo de tipo hormonal, relacionadas con la acción farmacológica de estas hormonas en ambos sexos (hombres y mujeres postmenopáusicas), sino también efectos tóxicos. Se han observado descensos de la LH y la FSH. Se han constatado incremento significativo de estrógenos en las mujeres, y en los varones concomitante con un descenso significativo de la testosterona que, como se verá, podría explicarse por una biotransformación aumentada de testosterona en estrógenos. El efecto hepatotóxico en los trabajadores expuestos lo sugieren el aumento significativo de las enzimas hepáticas ALT y AST y el descenso de protrombina que presentan, respecto de los controles. Por tanto, el aumento de estrógenos podría ser consecuencia de esta alteración de la función hepática (secundaria a la exposición) y no de la acción endocrina (primaria) de los propios fármacos a los que están expuestos. La acción hepatotóxica, como primer efecto adverso diana de ciertos estrógenos, y que el hígado es el principal órgano donde tiene lugar el metabolismo esteroideo y sus efectos en las vías metabólicas, son aspectos que pueden explicar el referido aumento del nivel de estrógenos y descenso de testosterona en los hombres.

Otro aspecto de interés, sobre todo de cara a la vigilancia de la salud, es precisamente la susceptibilidad individual en cuanto a la respuesta hepática a los estrógenos, y se deben valorar conjuntamente, además, las variaciones del perfil lipídico, con un descenso del colesterol LDL y un incremento del HDL y de triglicéridos. Dado que la exposición laboral es al polvo, por las características farmacocinéticas de estos principios activos, la absorción puede tener lugar por vía inhalatoria, indirectamente por vía digestiva, y también por vía dérmica, por lo que

se ha sugerido un valor límite de exposición de  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Para el mestranol, se ha sugerido un valor límite de  $0,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , basado en el NOEL (considerando como efecto crítico la inhibición de la ovulación en la mujer).

La importancia del tamaño de partícula como característica facilitadora de la absorción por la vía inhalatoria y, por tanto, como factor de riesgo, queda puesta de manifiesto en un accidente, con coma, de un trabajador joven por el efecto hipoglucemiante de un antidiabético oral al que estuvo expuesto, durante cinco jornadas consecutivas, en la producción del fármaco por un procedimiento de micronizado, nuevo en la empresa. De modo muy similar, un cambio de granulometría, de una más grosera a otra más fina, facilitó de manera extraordinaria la absorción de la vitamina D3 por vía inhalatoria por un trabajador, requiriendo ingreso hospitalario. Las manifestaciones clínicas fueron deshidratación, hipercalcemia de  $14 \text{ mg/dl}$ , uremia elevada aunque con creatinemia normal, y 25-hidroxicolecalciferol plasmático de casi  $500 \text{ ng/l}$  (frente al valor límite superior normal de  $30 \text{ ng/ml}$ ). La normalización de la calcemia tuvo lugar a los diez días con un tratamiento adecuado (furosemida, hidrocortisona). Pero el cuadro volvió a presentarse, requiriendo nuevo ingreso, tras una semana de exposición. Los niveles de 25-hidroxicolecalciferol aún eran extremadamente altos tras 8 meses de separación del puesto de trabajo. Conviene hacer hincapié en que los primeros síntomas los presentó el trabajador a los dos días del trabajar con la mencionada modificación tecnológica.

Los niveles de algunos principios activos a los que se ha demostrado que los trabajadores presentan efectos adversos son extremadamente bajos, tales son los **psicotropos**. Niveles ambientales en muestreos personales entre  $0,08$  y  $1,49 \text{ ng}/\text{m}^3$  (media de  $0,46 \text{ ng}/\text{m}^3$ ) de barbiturato de quinina han generado trastornos cutáneos y efectos sistémicos en los seis trabajadores del mismo puesto de trabajo, de llenado de cápsulas. Los niveles en sangre del principio activo estaban próximos al nivel terapéutico del fármaco, con un valor en uno ellos de  $3,9 \mu\text{mol/l}$ , muy cerca del nivel de **acción hipnógena** ( $4,2 \mu\text{mol/l}$ ). Es importante señalar que la absorción vía dérmica puede jugar un papel importante en la exposición laboral de al menos algunos de estos fármacos, además de la inhalatoria.

En consecuencia, en la exposición laboral a barbituratos (y también a otros fármacos con el mismo tipo de acción, ciertos psicotropos y otros distintos), además de los efectos sobre la salud por exposición aguda y crónica, debe ser tomado en consideración el efecto específicamente hipnógeno como factor de riesgo por accidente, por una disminución de la capacidad de atención y reflejos del trabajador en su puesto cuando los niveles en sangre son próximos a los terapéuticos. Esta preocupación es plenamente extensible a actividades realizadas fuera del trabajo, como la conducción de vehículos particulares; máxime, si se tiene en cuenta que la semivida de los barbituratos oscila entre las 10-40 horas y las 80-120 horas, según la especie química de que se trate. Esto implica que el nivel en sangre, cuando la exposición laboral es continuada, tiende a aumentar a lo largo de la semana de trabajo, y en el mejor de los casos, se mantiene parte de este nivel elevado, resultado de este efecto acumulativo, durante el fin de semana. En el peor de los casos, dependiendo de la vida media (cuando supera las 48 h) tiende a acumularse progresivamente hasta que se establece una situación de equilibrio dinámico, que suele tardar varios meses en producirse, y en que el trabajador tiene un nivel constante en sangre, independientemente de la hora y del día de la semana, por lo que la situación de riesgo, de existir, se prolongaría incluso durante muchos días después de dejar el puesto de trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.

3. RD 486/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo.
  4. RD 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos.
  5. AGIUS, R.  
**Occupational Exposure Limits for Therapeutic Substances.**  
*Am Occup Hyg, 33:555-562 (1989)*
  6. NAUMANN, B.D., SARGENT, E. V.  
**Setting Occupational Exposure Limits for Pharmaceuticals.**  
*Occup Med. State of the Art Reviews, 12: 67-80. (1997)*
  7. OLSON, M. J., BINKS, S. P., NEWTON, D. L.  
**Establishing Guidance for the Handling and Containment of New Chemical Intermediates in the Pharmaceutical Industry.**  
*Occupational Medicine: State of the Art Reviews, vol 12, pág. 49-65. (1997)*
  8. SARGENT, E. V. Y G. D. KIRK  
**Establishing Airborne Exposure Control Limits in the Pharmaceutical Industry.**  
*Am Ind Hyg Assoc J, 49:309-313. (1988)*
  9. TEICHMAN, R. F., FALLON, L. F. JR., Y P W. BRANT RAUF  
**Health Effects on Workers in the Pharmaceutical Industry: a Review.**  
*J Soc Occup Med, 38: 55-57. (1988)*
- 

(\*) 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).

---