

Industria farmacéutica: criterios para el establecimiento de valores guía de exposición laboral.

*Pharmaceutical industry. Criteria for the establishment of occupational exposure guideline values.
Industrie pharmaceutique. Critères pour l'établissement de valeurs guides d'exposition professionnelle.*

Autor:

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.

Elaborado por:

Xavier Solans Lampurlanés.

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO (INSST).

Raquel Bou Bosch.

ANNION PHARMA.

Begoña López Román.

ESTEVE.

Grupo de Trabajo VGEL-PAIF¹.

VALORES GUÍA DE EXPOSICIÓN LABORAL A PRINCIPIOS
ACTIVOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

La evolución científica de los últimos años y la publicación de artículos relevantes en el área de la toxicología, así como la aparición de guías propias de la industria farmacéutica y de nuevos requisitos regulatorios hacen necesaria una revisión exhaustiva de las metodologías reconocidas científicamente para llevar a cabo el cálculo de valores guía ambientales para los principios activos farmacéuticos (PAF). En esta NTP, que actualiza la NTP 724, se indican los principales aspectos a considerar en el cálculo de un valor guía de exposición laboral (VGEL) para la evaluación del riesgo higiénico por exposición a estas sustancias.

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.

1. INTRODUCCIÓN

El aprendizaje de las metodologías de cálculo de valores límite de exposición, pero también los conocimientos y la experiencia en toxicología, se consideran necesarios para proporcionar el criterio apropiado para la identificación de los efectos críticos más relevantes de un principio activo farmacéutico (PAF) en evaluación y para establecer los puntos de partida y factores de seguridad adecuados para la determinación de un valor límite de exposición laboral interno (*in-house*) para la evaluación del riesgo por exposición cuando no se dispone del correspondiente Valor Límite Ambiental (VLA) como Límite de Exposición Profesional (LEP).

Hay que tener en cuenta que la exposición a un PAF presenta una idiosincrasia específica, siendo el comportamiento de estas sustancias químicas en el ámbito laboral un aspecto relevante a considerar cuando se diseñan las instalaciones para su fabricación y se establecen los procedimientos para su manipulación. Los PAF no se comportan como una sustancia química estándar, y a sus propiedades fisicoquímicas y toxicológicas hay que sumarles su actividad farmacológica. Estas moléculas son únicas y aunque pueden compartir un mismo meca-

nismo de acción y actividad terapéutica con otras, cada una de ellas presenta un comportamiento único que les confiere su propio perfil farmacológico y toxicológico.

Las vías de entrada en el organismo que suponen la exposición para las personas trabajadoras, principalmente la inhalatoria y la dérmica, diferentes de la vía habitual de administración del fármaco, pueden influir en los efectos observados (por ejemplo, diferencias en la capacidad de absorción y biodisponibilidad sistémica de una vía de exposición respecto a otra distinta). Además, en las fases iniciales de síntesis y desarrollo de un PAF las propiedades toxicológicas y farmacológicas son prácticamente desconocidas, por lo que una gestión inadecuada del riesgo puede derivar en una exposición del personal que puede tener consecuencias para su salud a corto, medio o largo plazo.

Por lo tanto, resulta necesario establecer una evaluación y un control durante la manipulación de los principios activos, desde la fase de investigación a la de industrialización teniendo en cuenta todos los aspectos del proceso.

La relevancia toxicológica y farmacológica de los PAF implica la realización de una evaluación de riesgos específica basada en la peligrosidad y potencia terapéutica conocida de estas sustancias y adoptar las medidas preventivas adecuadas para una manipulación segura. Por ello, desde hace años, la industria farmacéutica ha desarrollado a nivel interno sistemas de clasificación de los principios activos que permiten situarlos en un intervalo, o banda de control, según sus propiedades toxicológicas y farmacológicas (véase la NTP 1.104, en la que se detalla este sistema de clasificación).

Aparte de metodologías ya consolidadas como Nau-

¹ Han colaborado en la elaboración de la presente NTP los siguientes miembros del Grupo de Trabajo:

Mar Alonso (Laboratorios Normon); Gastón Estruch (Gentec Pharmaceutical Group); Imma Fernández (Boehringer Ingelheim España S.A.); Blanca de la Fuente (Centro Nacional de Condiciones de Trabajo); Albert Nolla y Ángel Martínez (Farmhispania.); Lidia Mora (BCN Peptides); César Valera (AGC Pharma Chemicals); Alberto Balda (Laboratorios CINFA); Cristina Cabañas (Merck).

mann (véase la NTP 722) o SafeBridge (véase la NTP 798), otras se abren paso en función de nuevos criterios y conceptos. Así, en los últimos años, se ha consolidado en la industria químico-farmacéutica el desarrollo de guías elaboradas con la colaboración de la propia industria, conocedora de la gestión interna y de la idiosincrasia de los procesos, que han permitido establecer unos criterios básicos necesarios en cuanto a la evaluación de los PAF.

Así, la aprobación de guías por parte de organismos reguladores oficiales en el ámbito químico-farmacéutico, como la guía de la EMA (European Medicines Agency) para el establecimiento de valores límite para la identificación de riesgos en instalaciones multiproducto, ha permitido establecer metodologías para el establecimiento de valores límite de exposición basados en la salud y en la identificación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas (donde se fabrican varios principios activos distintos) con el fin de asegurar la seguridad de los pacientes y la validación de la limpieza de las instalaciones de fabricación multiproducto. Estos mismos conceptos pueden ser adaptados para su aplicación en la evaluación del riesgo por exposición laboral a los principios activos y, por tanto, asegurar la protección de las personas trabajadoras frente a una exposición por vía inhalatoria o dérmica, principalmente.

Estas metodologías comparten criterios en cuanto a la selección de una dosis crítica, o PoD (Point of Departure), además de los principios básicos acerca de los factores de seguridad con el fin de determinar una exposición segura (sin efectos para la salud), aunque puede existir variabilidad en la aplicación de estos, considerando las particularidades de la población diana y las vías de entrada con riesgo por exposición en cada caso.

Se debe recordar que estos valores límite de carácter interno establecidos por el procedimiento que se describe en esta NTP no son normativamente equiparables a los Valores Límite Ambientales (VLA), o valores LEP en general (aunque técnicamente puedan tener 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. A fin de evitar posibles confusiones con los valores VLA, se emplea el término *Valor Guía de Exposición Laboral* (VGEL). Se trata de niveles orientativos de principios activos farmacéuticos en aire a fin de prevenir la aparición de efectos adversos en la salud de las personas trabajadoras expuestas.

2. ESTRATEGIAS PARA LA CATEGORIZACIÓN TOXICOLÓGICA DE LOS PAF

Las estrategias para la categorización toxicológica de estas sustancias deben tener en cuenta la fase de investigación en la que se encuentran.

Principios activos en fases iniciales de investigación

En las primeras etapas de la investigación y el desarrollo solo se dispone de unos pocos datos toxicológicos, o incluso puede no disponerse de ninguno, sobre las moléculas candidatas a fármacos. Y en muchas ocasiones, estos datos son insuficientes para el cálculo de un valor límite. Sin embargo, se necesita una categorización de los PAF para establecer el conjunto de recomendaciones preventivas necesario que permita minimizar los riesgos para el personal investigador, los técnicos de laboratorio y cualquier

persona trabajadora que tenga que manipular estas sustancias. Por esta razón, es necesario el establecimiento de unos criterios simplificados para identificar los potenciales riesgos para la salud y sus correspondientes niveles seguros de exposición por inhalación desde el inicio.

Una aproximación en estadios iniciales de desarrollo se puede hacer a partir del análisis del mecanismo de acción y de la actividad terapéutica del PAF, que pueden permitir asignar una categoría o banda de control inicial.

En ausencia de datos específicos de los compuestos, el valor límite recomendado por defecto es de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (que se corresponde con la categoría 3A según el sistema de categorías que se indica en la NTP 1.104), que se considera un valor razonablemente seguro para manipular estas sustancias en la mayor parte de las áreas terapéuticas. Sin embargo, para aquellos PAF con riesgo identificado de potencia elevada (por ejemplo, categoría terapéutica con PAF similares de alta potencia o alertas de mutagénesis), la estrategia recomendada es una manipulación como si se tratase de un PAF de categoría 3B desde estas fases iniciales (véase la NTP 1.104) y hasta que no se disponga de datos toxicológicos suficientes, con un intervalo del valor guía de exposición entre 1 y $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, o incluso como de categoría 4 si se considerase necesario.

Utilizar estos criterios como referencia para clasificar los principios activos que se hallan en fases iniciales de desarrollo, y para los que solo se dispone de información limitada acerca de su peligrosidad, permite estimar una categoría o banda de control recomendada para su manipulación desde una fase muy temprana.

Principios activos en fase clínica avanzada

Cuando el PAF se encuentra en una fase clínica avanzada es posible establecer una categorización consistente y objetiva, basada en datos toxicológicos, farmacológicos y clínicos y, en muchas ocasiones, ya es posible establecer un valor guía de exposición cuantitativo. En función de la información disponible y de las limitaciones o incertidumbres identificadas, se aplicarán los factores de ajuste o seguridad (véase apartado 3) que se consideren más adecuados.

Principios activos aprobados y comercializados

Los principios activos consolidados disponen de suficiente información toxicológica y farmacológica para permitir establecer un valor guía de exposición, siempre con un margen de seguridad adecuado según incertidumbres remanentes, severidad o riesgos particulares identificados, etc.

En cualquier caso, la aparición de nueva información en el proceso de aprobación o durante la comercialización y experiencia clínica en humanos podría llevar a la necesidad de una revisión de este valor en caso de identificarse nuevos efectos adversos.

3. METODOLOGÍAS CUANTITATIVAS PARA EL CÁLCULO DEL VGEL

La fórmula más elemental, y estándar, para el cálculo del valor límite es la siguiente:

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

donde:

NOEL (*No Observed Effect Level* - Nivel sin efecto observado). Según el estudio y punto crítico identificado.

70 (kg) se corresponde con el peso corporal medio humano considerado por defecto en el entorno ocupacional.

10 (m³/día) es el volumen medio de aire inhalado (considerado el volumen medio de inhalación por parte de una persona trabajadora durante una jornada laboral de 8 horas para un nivel medio de carga física).

FS = Factor de seguridad (procede de la multiplicación de los distintos factores de seguridad individuales).

Se debe indicar que el punto de partida para el cálculo pueden ser también otros descriptores (véase tabla 1):

- NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* - Nivel sin efecto adverso observado).
- LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level* - Nivel más bajo con efecto adverso observado).
- LOEL (*Lowest Observed Effect Level* - Nivel más bajo de efecto observado)
- BMD (*Benchmark Dose* - Dosis de referencia)

Con principios similares, existen distintas variaciones

publicadas para el cálculo de los límites de exposición:

- ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*). Propone un método basado en un valor PoD: NOAEL, NOEL o LOEL, que refleje el “worst case”, es decir, la peor situación para un efecto adverso relevante en animales o humanos que pueda garantizar que el valor obtenido protege a la población laboral.
- Metodologías de cálculo basadas en las propuestas de Naumann (1995, 2009) o SafeBridge (2005), cuyos principios se recogen también en la Guía ISPE (2017).
- Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA). En su documento “*Characterisation of dose [concentration]-response for human health*” (2012) presenta una propuesta para la determinación de valores límite de exposición de cualquier sustancia química, en la que describe el proceso y cálculo para el nivel sin efectos derivados (DNEL, *Derived No Effect Level*) basado en un valor crítico identificado como punto de partida: NOAEL, NOEL, LOAEL y en la aplicación de los valores de seguridad apropiados.

DESCRPTORES DE DOSIS	
NOAEL (<i>No Observed Adverse Effect Level</i> - Nivel sin efecto adverso observado)	Dosis o concentración más elevada a la que no se observa ningún efecto adverso estadísticamente significativo.
LOAEL (<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i> - Nivel más bajo con efecto adverso observado)	Dosis o concentración más baja a la que se observa el efecto adverso crítico. Se emplea cuando se observan efectos significativos a todas las dosis y no es posible determinar un valor NOAEL.
NOEL (<i>No Observed Effect Level</i> - Nivel sin efecto observado)	Dosis o concentración más elevada a la que no se observan efectos.
LOEL (<i>Lowest Observed Effect Level</i> - Nivel más bajo de efecto observado)	Dosis o concentración más baja a la que se observa un efecto.
BMD (<i>Benchmark Dose</i> - Dosis de referencia)	Dosis o concentración que causa un cambio predeterminado en la incidencia o severidad de la respuesta a un efecto adverso comparado con los valores de referencia.

Tabla 1. Características de los descriptores de dosis.

Selección del efecto crítico

En un escenario de exposición ocupacional, todos los efectos derivados de la exposición al PAF, tanto toxicológicos como farmacológicos, son considerados potencialmente adversos para la persona trabajadora.

Para el cálculo del valor guía de un PAF, en primer lugar, es necesario determinar el efecto o efectos críticos principales. Generalmente se trata del efecto adverso más sensible, el primer efecto clínicamente significativo que se considere relevante para la especie humana al aumentar la dosis de exposición.

En caso de identificar más de un efecto como potencialmente crítico es recomendable el cálculo de valores guía a partir de la dosis crítica para cada uno de los distintos efectos críticos identificados, ya que los factores de seguridad e incertidumbre a aplicar en cada caso pueden variar según el origen de los datos y el tipo de efecto adverso observado, de forma que es complicado predecir inicialmente cuál es el punto de partida que determinará un valor más crítico.

El efecto crítico puede ser derivado a partir de cualquier dato o estudio, clínico o toxicológico, del PAF. Generalmente, para cada estudio es posible obtener un descriptor

de dosis para designar el nivel de exposición (dosis o concentración) que corresponde a un nivel cuantificado de riesgo para el efecto crítico observado en cada caso. Los descriptores de dosis más comunes son los valores NOAEL, LOAEL o BMD.

El descriptor de dosis crítico de partida para el cálculo del VGEL de un PAF puede determinarse para efectos clínicos (dosis terapéutica, efectos farmacodinámicos u observaciones de estudios clínicos) y efectos toxicológicos (toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogénesis, teratogénesis, toxicidad para la reproducción, toxicidad para el desarrollo fetal, etc.).

Selección de los factores de seguridad (FS)

El cálculo de un valor límite implica, adicionalmente, el uso de una serie de factores que permitan establecer un margen de seguridad suficiente entre el efecto crítico de partida y el valor límite para evitar así el riesgo de ocurrencia del efecto crítico en la población diana (personas trabajadoras en el caso de riesgo laboral). Los factores de seguridad permiten compensar la variabilidad e incertidumbre existente en los datos de origen o en su extrapolación (entre distintas especies, individuos,

vías de exposición, duración de la exposición, etc.). Es importante identificar cualquier fuente de variabilidad o incertidumbre y considerarla con un factor adecuado para establecer el margen de seguridad apropiado para el cálculo del valor límite a partir del efecto crítico.

Generalmente, los principales elementos en la adopción de los factores de seguridad en el ámbito de la exposición laboral son los siguientes:

- Variabilidad entre especies (extrapolación de animales a humanos).
- Variabilidad interindividual (naturaleza y variabilidad de la población expuesta).
- Duración de la exposición (extrapolación de exposición de corta duración a crónica).
- Naturaleza y severidad de los principales efectos adversos.
- Disponibilidad de un NOAEL (o necesidad de extrapolación de LOAEL a NOAEL).

Adicionalmente, hay también otros aspectos relevantes a considerar que pueden representar una mayor variabilidad o incertidumbre y, por lo tanto, la necesidad adicional de otros factores de seguridad:

- Diferencias entre vías de exposición. Por ejemplo, porcentaje de biodisponibilidad sistémica, además de otros posibles ajustes de variabilidad farmacocinética o farmacodinámica (tiempo de vida media, subpoblaciones sensibles...).
- Cantidad y calidad de la información disponible para la evaluación toxicológica.
- Efectos locales o específicos para una vía de exposición determinada.
- Otros elementos de variabilidad o incertidumbre identificados en la revisión y estudio de la información.

Tradicionalmente se han empleado factores de seguridad por defecto de 10 para cada uno de los elementos principales de variabilidad, aunque existen algunas aproximaciones específicas a considerar. A continuación, se incluyen las recomendaciones específicas más habituales para los factores de seguridad.

Variabilidad entre especies

Generalmente se recomienda el uso de un factor de seguridad basado en la escala alométrica para la extrapolación de una respuesta observada en estudios en animales de experimentación por vía oral a humanos (véase tabla 2). Si el valor crítico de partida proviene de un estudio por vía inhalatoria, se recomienda una extrapolación específica distinta.

ESPECIE	FACTOR DE ESCALA ALOMÉTRICA	
	ECHA (peso corporal = 70 kg)	ICH Q3C (peso corporal = 50 kg)
Rata	4	5
Ratón	7	12
Hámster	5	-
Conejillo de indias	3	-
Conejo	2,4	2,5
Mono	2	3
Perro	1,4	2

Tabla 2. Valores del factor de seguridad basado en la escala alométrica para diferentes especies animales.

Se han propuesto varios factores de seguridad por defecto basados en la escala alométrica para la extrapolación entre especies, representando diferencias menores en las asunciones de peso corporal de especies animales y humanos.

Así, en el cálculo del nivel sin efecto derivado (DNEL -*Derived No Effect Level*) la ECHA considera el uso de un factor adicional por defecto para cubrir otras diferencias potenciales entre especies, por ejemplo, toxicodinámica, de 2,5. Sin embargo, otras entidades, como el ECETOC (Centro Europeo de Ecotoxicología y Toxicología Química), describen este factor adicional como no necesario.

Variabilidad interindividual

Tradicionalmente, se ha utilizado un factor de seguridad por defecto de 10 para la variabilidad interindividual. También se propone el uso de un valor por defecto menor (por ejemplo, 5) para la variabilidad entre la población trabajadora, considerando que su naturaleza es más homogénea respecto a la población general, ya que algunas subpoblaciones habitualmente de mayor sensibilidad (pediátrica, mayores de 65 años, pacientes con enfermedades de gravedad...) están excluidas del riesgo ocupacional.

En caso de tener datos específicos de farmacocinética y farmacodinámica para el PAF en evaluación es recomendable, en la medida de lo posible, el cálculo de un factor de variabilidad interindividual específico.

Duración de la exposición

El valor guía de exposición se calcula considerando la exposición potencial de la persona trabajadora durante toda su vida laboral. Por lo tanto, si el punto crítico identificado ha sido derivado de un estudio de exposición subaguda o subcrónica, será necesario añadir un factor de seguridad para contemplar la extrapolación a una potencial exposición crónica.

En el entorno laboral, el factor de seguridad recomendado es generalmente de 2-3 para la extrapolación de una exposición subcrónica a crónica, y de 6-10 para la extrapolación de una exposición subaguda a crónica.

Naturaleza y severidad de los principales efectos adversos

Los efectos adversos de gravedad o irreversibles pueden requerir la aplicación de factores adicionales para incrementar el margen de seguridad, principalmente si estos efectos de gravedad no están reflejados o tienen relación con el efecto crítico utilizado como punto de partida para el cálculo del valor límite. Los efectos genotóxicos, teratogénicos o cancerígenos son efectos adversos habitualmente asociados a severidad. Generalmente, se utilizan factores de seguridad de entre 1 y 10 (comúnmente de 3 o 10), dependiendo del riesgo identificado y la necesidad de ampliación del margen de seguridad que se considere oportuna durante la evaluación toxicológica del PAF.

Disponibilidad de NOAEL

Cuando el punto de partida sea un LOAEL en lugar de un NOAEL será necesario aplicar un factor de seguridad

adicional para la extrapolación de este valor inicial a una dosis segura sin efecto adverso observado. Generalmente, se utiliza un valor dentro del intervalo de 1-10 según la relación dosis-respuesta además de la naturaleza y severidad del efecto crítico observado; habitualmente se considera que un FS de 3 es suficiente en la mayoría de los casos para la extrapolación de un LOAEL a un NOAEL, mientras que en casos especiales (por ejemplo, toxicidad severa observada a la dosis utilizada como PoD) o cuando se considere conveniente aumentar el margen de seguridad para cubrir el efecto crítico identificado, puede ser necesario un valor de hasta 10.

Otros factores de seguridad

Como ya se ha comentado, pueden existir otras particularidades del PAF que hagan recomendable el uso de factores de seguridad adicionales como, por ejemplo: diferencias de farmacocinética, incertidumbre elevada en la base de datos disponible o efectos locales o específicos identificados para una vía de exposición determinada.

Las diferencias en los porcentajes de absorción y biodisponibilidad sistémica entre la vía de administración utilizada en el estudio crítico y la vía de entrada por exposición evaluada tienen que considerarse en el cálculo del valor límite. Así, en muchas ocasiones, la vía oral para el PAF y la vía de mayor riesgo potencial de exposición laboral (por ejemplo, inhalatoria o dérmica), hacen necesario la inclusión de un factor de seguridad adicional para considerar la incertidumbre que supone esta diferencia.

Este valor de incertidumbre por diferencias de biodisponibilidad se representa generalmente, y se añade a la fórmula elemental, como factor α . Salvo que se disponga de información específica por vía inhalatoria, se asume el peor caso considerando una absorción potencial del 100 % por esta vía, aunque, en la mayoría de los casos será inferior. El factor de seguridad α se calcula comparando la diferencia de biodisponibilidad entre la vía inhalatoria (asumiendo 100 % en ausencia de datos específicos) y la vía de administración utilizada en el estudio donde se ha identificado el efecto crítico. En caso de estudios por vía oral e información insuficiente sobre biodisponibilidad, se recomienda por defecto considerar una absorción del 50% por vía oral y un peor caso de absorción completa (100%) por vía inhalatoria (factor $\alpha=2$).

Factor de seguridad global.

El producto de los distintos factores de seguridad considerados proporciona el factor de seguridad global. Generalmente, este factor de seguridad global será mayor cuando se haya identificado una mayor incertidumbre en los datos o efectos adversos de mayor severidad. Habitualmente, se sitúa entre 100 y 1000. Cuando se disponga de datos robustos en la especie humana, información suficiente para la determinación de valores NOAEL de exposición crónica o el PAF no esté asociado a efectos adversos de severidad elevada, el factor de seguridad global será previsiblemente bajo (<100). Por el contrario, cuando se disponga de una base de datos muy limitada u otras variables que generen un elevado

grado de incertidumbre, o bien el PAF esté asociado a efectos adversos de gravedad, el factor de seguridad global será mucho más elevado (>1000).

Por otro lado, en aquellos casos en que la incertidumbre sea muy elevada y represente la aplicación de un factor de seguridad global extremo, es conveniente plantearse el uso de otras estrategias para la evaluación de riesgos, como el uso de valores TTC (Threshold of Toxicological Concern) o la estimación de un valor guía a partir de sustancias similares, mediante metodologías cualitativas.

En cualquier caso, es necesario revisar de forma explícita el factor de seguridad global para comprobar:

- que las distintas incertidumbres identificadas se hayan tenido en cuenta, pero que no hayan sido duplicadas en distintos FS,
- que se haya analizado con detalle cada FS y aplicado el criterio más adecuado y
- que se haya documentado adecuadamente la toma de decisiones.

La experiencia en el campo de la toxicología, así como en las metodologías para el cálculo de valores límite de exposición, es básica para la identificación de los efectos críticos y el establecimiento de los puntos de partida y de los factores de seguridad adecuados.

4. CÁLCULO DE UN VALOR GUÍA DE EXPOSICIÓN. CASO PRÁCTICO: PARACETAMOL

La evaluación toxicológica para la determinación de un valor guía de exposición laboral debe incluir:

- Datos farmacológicos (mecanismo de acción, diana terapéutica, dosis efectivas, dosis terapéuticas recomendadas y dosis máxima tolerada).
- Datos de farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, eliminación, riesgo de acumulación).
- Datos clínicos (observaciones de estudios clínicos y uso terapéutico en humanos, perfil de seguridad y eficacia, estudios epidemiológicos).
- Datos toxicológicos en animales (toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetida, mutagénesis, carcinogénesis, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, estudios de sensibilización y cualquier otro estudio preclínico relevante identificado).

A continuación, se presenta un caso práctico para la determinación del VGEL del principio activo paracetamol, con la información necesaria para una evaluación toxicológica completa que permita determinar el efecto y la dosis crítica más apropiados. En este tipo de estudios puede ocurrir que diferentes expertos lleguen a valores ligeramente distintos debido a las pequeñas variaciones en la elección de los factores de seguridad para el cálculo. Por este motivo, es muy importante utilizar el máximo rigor y criterio científico y toxicológico para su elección y justificar cada uno de los factores de seguridad utilizados para establecer el margen de seguridad más apropiado en cada caso y a partir de la totalidad de datos disponibles.

CASO PRÁCTICO: CÁLCULO DEL VGEL PARA EL PARACETAMOL.

Mecanismo de acción:

- Acción analgésica y antipirética.

Dosis terapéutica:

- Rango de 0.5 - 1 g/4-6 horas, dosis máxima de 4 g/día (adultos).

Farmacocinética:

- Biodisponibilidad oral dosis-dependiente en el intervalo de 70-90 %.
- Pico de concentración en plasma en 30-60 minutos, baja unión a proteínas (10-25 %).
- Volumen de distribución aparente de 0.9 L/kg.
- Aproximadamente un 5-10 % del paracetamol incorporado es metabolizado vía oxidativa al subproducto tóxico *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), que es detoxificado vía conjugación con glutatión; en caso de saturación del mecanismo de detoxificación por sobredosificación de paracetamol, NAPQI se une a los hepatocitos causando daño hepático.
- La eliminación de paracetamol tiene lugar con un tiempo de semivida de 2-3 h en adultos, 1.5-4.2 horas en niños y hasta 11 horas en recién nacidos.

Efectos adversos:

- Raros o muy raros, amplia experiencia clínica.

Toxicidad aguda:

- LD₅₀ = 400 - 900 mg/kg (ratón); >2000 mg/kg (rata).

Toxicidad dosis repetida:

Estudios de toxicidad subaguda y subcrónica en ratas/ratones.

- NOAEL (2 semanas, oral, ratón) = 1000 mg/kg/día. Buena tolerancia hasta la dosis máxima administrada.
- NOAEL (13 semanas, oral, ratón) = 400 mg/kg/día. Hepatotoxicidad y mortalidad a dosis superiores.
- NOAEL (2 semanas, oral, rata) = 400 mg/kg/día. Pérdida de peso corporal en machos a la dosis más elevada.
- LOAEL (13 semanas, oral, rata) = 100 mg/kg/día. Aumento de peso de hígado y riñones a todas las dosis ensayadas. A dosis elevadas, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, y toxicidad en órganos reproductivos. Mortalidad a la dosis más elevada.

Genotoxicidad:

Sin evidencia de mutagénesis.

- Inducción de daño cromosómico a dosis elevadas, NOAEL de clastogénesis = 3 x 250 mg/kg.

Carcinogénesis:

Sin evidencia de efectos cancerígenos en ratones y ratas macho a dosis de 600 a 6000 ppm durante 2 años de exposición. Leucemia de células mononucleares en ratas hembra a dosis elevada, considerada específica de especie.

- NOAEL (carcinogénesis, oral, rata macho) = 300 mg/kg/día.
- NOAEL (carcinogénesis, oral, rata hembra) = 160 mg/kg/día.
- NOAEL (carcinogénesis, oral, ratón macho) = 1000 mg/kg/día.
- NOAEL (carcinogénesis, oral, ratón hembra) = 1200 mg/kg/día.

Reproducción/desarrollo:

Datos epidemiológicos en humanos indican un bajo riesgo de malformaciones congénitas por exposición durante el primer trimestre de embarazo.

Datos de estudios en animales:

- LOAEL (toxicidad reproductiva, oral, ratón) = 360 mg/kg/día.
- LOAEL (toxicidad reproductiva, oral, rata macho) = 500 mg/kg/día.
- LOAEL (embriotoxicidad, oral, rata) = 125 mg/kg/día

Efecto/s crítico/s:

Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad en estudios clínicos y preclínicos en animales. En humanos, efectos observados generalmente a dosis elevadas, supra-terapéuticas. Los efectos más sensibles observados a dosis menores están relacionados con la actividad farmacodinámica del paracetamol como agente analgésico y antipirético. La acción farmacodinámica del paracetamol también se considera un efecto no deseado en el entorno laboral.

Cálculos del valor guía de exposición laboral

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

Considerando la totalidad de la base de datos disponible para paracetamol, se seleccionan los valores más críticos (efectos relevantes observados a dosis menores) para establecer el VGEL (véase tabla 3).

DESCRIPTOR DE DOSIS	Dosis terapéutica (adultos) 500 mg	LOAEL (13 semanas, oral, rata) 100 mg/kg/día	LOAEL (embriotoxicidad, oral, rata) 125 mg/kg/día
FS1	1	4	4
FS2	5	5	5
FS3	1	3	1
FS4	1	1	3
FS5	2	3	3
<i>a</i>	1,25	1,25	1.25
Otros	NA	NA	NA
Volumen respiratorio (m ³ /día)	10	10	10
VGEL	4 mg/m ³	3 mg/m ³	4 mg/m ³

Tabla 3. Valores críticos para el establecimiento del valor guía de exposición laboral (VGEL) para el paracetamol.

Los diferentes puntos críticos identificados resultan en valores similares. Aunque el valor guía derivado del estudio de toxicidad subcrónica en animales es ligeramente menor, este valor se considera exageradamente conservador por las siguientes razones:

1. Los efectos adversos críticos (hepatotoxicidad y nefrotoxicidad) solamente se observan a dosis elevadas en estos estudios, y la experiencia clínica ha demostrado que no son efectos significativos a dosis terapéuticas en humanos.
2. El uso de datos toxicológicos en animales implica el uso de un factor de seguridad mayor debido a la incertidumbre relacionada con la extrapolación entre especies, pero existe una amplia experiencia con el uso de paracetamol en humanos y el perfil de efectos adversos a dosis terapéuticas es bien conocido.

Por lo tanto, se obtiene un VGEL derivado para paracetamol, a partir de la evaluación de datos farmacológicos, clínicos y toxicológicos, de 4 mg/m³.

BIBLIOGRAFÍA

ADER A. *et al.* Occupational health categorization and compound handling practice systems -roots, application and future. *Chemical Health & Safety*, 2005: 20-26.

BERCU, J.P. *et al.* Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily exposures (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs). *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016;79 (Suppl 1), S48-S56.

DANKOVIC D.A. *et al.* The scientific basis of uncertainty factors used in setting occupational exposure limits. *J Occup Environ Hyg*. 2015; 12 (Suppl 1), S55-S68.

DOLAN, DG, *et al.* Application of the threshold of toxicological concern to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2005; 43 1-9.

ECETOC Guidance on Assessment Factors to derive a DNEL. 2010. Technical Report nº 110.

ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterization of dose [concentration]-response for human health. European Chemical Agency. 2012.

EMA. Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. Nov. 2014.

FARIA E.C. *et al.* Using default methodologies to derive an acceptable daily exposure (ADE). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 79 Suppl 1; S28-S38.

GLOVOVAC, M. *et al.* Disease area and mode of action as criteria to assign a default occupational exposure limit. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021; 122.

GROOMEK, K. *et al.* (2020). Deriving harmonized permitted daily exposures (PDEs) for paracetamol (acetaminophen) CAS 103-90-2. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020; 115 (8).

INSST Los fármacos en la industria farmacéutica (II): control de la exposición por categorías. Madrid. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. 2018. Notas Técnicas de Prevención: NTP 722.

INSST Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos Madrid. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. 2018. Notas Técnicas de Prevención: NTP 798.

INSST Industria farmacéutica: clasificación de principios activos en categorías. Madrid. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. 2018. Notas Técnicas de Prevención: NTP 1104.

ISPE Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. Baseline Guide Vol 7. International Society for Pharmaceutical Engineering, Second Edition, 2017.

MUNRO IC, *et al.* The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 2008;180; 151-156.

NAUMANN, B.N., and P A WEIDEMAN. Scientific basis for uncertainty factors used to set occupational exposure limits for pharmaceutical active ingredients. *Human Ecol. Risk Assess.* 1995; 1 (5): 590-613.

NAUMANN, B.N., *et al.* Investigations of the use of bioavailability data to adjust occupational exposure limits for active pharmaceutical ingredients. *Toxicol Sci*, 2009; 112 (1); 196-210.

SCOEL (2017). Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents. The general decision-making framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). European Commission.

SUSSMAN R.G. *et al.* (2016). A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation – Considerations for application of adjustment factors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 79 (Suppl 1), S57-S66.