

# Agentes químicos: jornadas de trabajo no convencionales. Modelo farmacocinético

Chemical agents: unusual work shifts. Pharmacokinetic model  
Agents chimiques: journées de travail non conventionnelles. Modèle pharmacocinétique

## Autor:

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT)

## Elaborado por:

José Luis Sanz Romera  
José María Rojo Aparicio  
CENTRO NACIONAL DE  
VERIFICACIÓN DE MAQUINARIA. INSHT

Esta Nota Técnica de Prevención debe entenderse como un análisis del modelo farmacocinético utilizado para evaluar la exposición por inhalación de agentes químicos de trabajadores que realizan jornadas de trabajo no convencionales. Se establece el procedimiento general para la aplicación de este modelo en la evaluación de la exposición de trabajadores con jornadas diferentes de 8 horas/día y/o 40 horas/semana. Asimismo, y con el objetivo de simplificar y facilitar su aplicación, se introducen pequeñas modificaciones en las expresiones de cálculo utilizadas. Finalmente, se emplea este modelo simplificado en algunas actividades donde es habitual encontrar turnos de trabajo con horario especial.

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 Real Decreto 374/2001 introduce los valores límite ambientales (VLA) como los valores de referencia para evaluar el riesgo de los trabajadores por exposición a sustancias químicas peligrosas. Estos valores representan condiciones a las cuales se cree que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos durante 8 horas diarias y 40 horas semanales, durante toda su vida laboral, sin sufrir efectos adversos para su salud. Es indudable que el establecimiento de estos valores límite ha contribuido en gran manera en la prevención y protección de los trabajadores de las enfermedades causadas por la exposición a sustancias químicas peligrosas. Sin embargo, su aplicación para turnos de trabajo diferentes de la jornada laboral de 8 horas/día o 40 horas/semana requiere una consideración especial si se pretende proteger a estos trabajadores en la misma medida que se hace con los que realizan una jornada ordinaria de trabajo. En estas situaciones, los higienistas sugieren aplicar valores límite de exposición reducidos (VLA)<sub>r</sub>. En la bibliografía se pueden encontrar diferentes modelos para su cálculo, siendo uno de ellos el modelo farmacocinético.

El modelo farmacocinético es considerado el más exacto y, al igual que otros modelos, propone calcular el (VLA)<sub>r</sub> a partir del valor VLA de la sustancia química peligrosa y de un factor de reducción (F<sub>r</sub>), de acuerdo con la expresión (1).

$$(VLA)_r = VLA \times F_r \quad (1)$$

VLA: Valor límite ambiental,  
(VLA)<sub>r</sub>: Valor límite ambiental reducido,  
F<sub>r</sub>: Factor de reducción.

Para la determinación de este factor de reducción, el modelo farmacocinético se basa en el concepto de carga corporal y la trascendencia que la vida media biológica de una sustancia química tiene en la cantidad de tóxico acumulada en el organismo. Con estas consideraciones,

el modelo propone la expresión general de cálculo (2), introducida por Hickey y Reist.

$$F_r = \frac{1-e^{-8k}}{1-e^{-kt_1}} \times \frac{1-e^{-120k}}{1-e^{-nk(t_1+t_2)}} \times \frac{1-e^{-kt_3}}{1-e^{-168k}} \times \frac{1-e^{-k(t_1+t_2)}}{1-e^{-24k}} \quad (2)$$

k: velocidad de eliminación biológica =  $\ln 2 / t_{1/2}$ ,  
t<sub>1/2</sub>: vida media biológica (en horas),  
t<sub>1</sub>: horas de exposición en la jornada de trabajo,  
t<sub>2</sub>: horas de no exposición en la jornada de trabajo,  
t<sub>3</sub>: horas totales en el ciclo de trabajo (incluye los días de trabajo y los días de reposo del ciclo),  
n: número de días trabajados en el ciclo de trabajo.

Dado que esta expresión parece compleja y de difícil aplicación debido a que muchas sustancias químicas no tienen aún establecida su vida media biológica, en esta Nota Técnica de Prevención (NTP) se explica su alcance y significado con el objeto de facilitar su uso por profesionales o técnicos de prevención que requieran evaluar la exposición de trabajadores con jornadas de trabajo no convencionales.

## 2. MODELO FARMACOCINÉTICO. SIGNIFICADO

El modelo farmacocinético está desarrollado para evaluar la exposición de los trabajadores cuando la jornada laboral es superior a 8 horas y/o el ciclo de trabajo resulte diferente de la semana. Este modelo, a diferencia de otros, considera, además de las condiciones de trabajo, la vida media biológica de la sustancia química (t<sub>1/2</sub>), que es una característica intrínseca de cada una de ellas. Esta propiedad puede variar desde unas pocas horas para algunos disolventes hasta varios años para muchos metales. Aunque se desconoce la vida media biológica de muchas sustancias químicas, ello no debe

ser un obstáculo para la aplicación del modelo, como se explica más adelante.

Para mejor comprensión del modelo es conveniente analizar cada uno de los cuatro factores de la expresión (2) según:

- **Primer factor**  $\left(\frac{1-e^{-8k}}{1-e^{-kt_1}}\right)$ :

Considera la influencia que puede tener en el VLA una jornada laboral superior a 8 horas. Por lo general, este factor puede considerarse igual a la unidad para todas las sustancias químicas con un tiempo de vida media biológica inferior a 3 horas. En el resto de casos, el valor disminuye progresivamente hasta estabilizarse cuando la vida media biológica es superior a 50 horas. Por tanto, se considera el factor que más trascendencia tiene en el cálculo del factor de reducción ( $F_r$ ).

- **Segundo factor**  $\left(\frac{1-e^{-120k}}{1-e^{-nk(t_1+t_2)}}\right)$ :

Considera el efecto provocado cuando el número de jornadas laborales que contiene el ciclo de trabajo es diferente de cinco. Este factor tendrá un valor mayor o menor de la unidad según que el ciclo de trabajo implique un periodo superior o inferior a cinco días laborales, respectivamente. El efecto de este factor, independientemente de la tendencia, solo es ligeramente trascendente en el caso de sustancias que tienen una vida media biológica superior a 30 horas.

*Nota: Salvo en casos excepcionales,  $t_1 + t_2 = 24$  y 120 es el producto de 5 días por 24 horas/día.*

- **Tercer factor**  $\left(\frac{1-e^{-kt_3}}{1-e^{-168k}}\right)$ :

Analiza las posibles desviaciones producidas cuando el ciclo de trabajo es distinto a siete días (semana). Al igual que en el caso anterior, este factor tendrá un valor superior o inferior a la unidad dependiendo de si el ciclo es mayor o menor a siete días, respectivamente.

En todo caso, su relevancia es pequeña y solo debe considerarse para las sustancias químicas con vida media biológica superior a 40 horas.

- **Cuarto factor**  $\left(\frac{1-e^{-k(t_1+t_2)}}{1-e^{-24k}}\right)$ :

Considera el efecto asociado a jornadas diferentes a 24 horas. Por lo general, el tiempo extra de la jornada laboral supone siempre una merma en el tiempo de descanso o no exposición del trabajador, de forma que  $(t_1 + t_2) = 24$  y, por consiguiente, este factor no tiene trascendencia en el cálculo del factor de reducción. De hecho, muchos autores no lo incorporan en la expresión general.

Finalmente, para entender el significado del factor de reducción del modelo farmacocinético y facilitar su aplicación en la evaluación del riesgo por inhalación, una buena práctica consiste en representar gráficamente el factor de reducción en función de la vida media biológica del agente químico. Por lo general, para cualquier rutina de trabajo con tiempos de exposición diferentes de 8 horas diarias y 40 horas semanales, la mayoría de las sustancias químicas peligrosas presentan curvas que evolucionan de forma similar a la mostrada en la figura 1, donde, a medida que aumenta el tiempo de vida media biológica ( $t_{1/2}$ ) del agente químico el factor de reducción ( $F_r$ ) disminuye progresivamente hasta alcanzar un valor mínimo a partir del cual cambia la tendencia. El valor (tiempo) de vida media biológica para el cual el factor de reducción es mínimo se denomina **vida media de ajuste máximo (MAHL - maximum adjustment half life)**. Este valor mínimo es el tiempo que se recomienda utilizar en el cálculo del factor de reducción para todas aquellas sustancias químicas que no tengan asignada una vida media biológica. De esta forma, simulando el comportamiento de las sustancias químicas en el organismo, se posibilita la aplicación del modelo farmacocinético a la evaluación de todas las sustancias químicas.

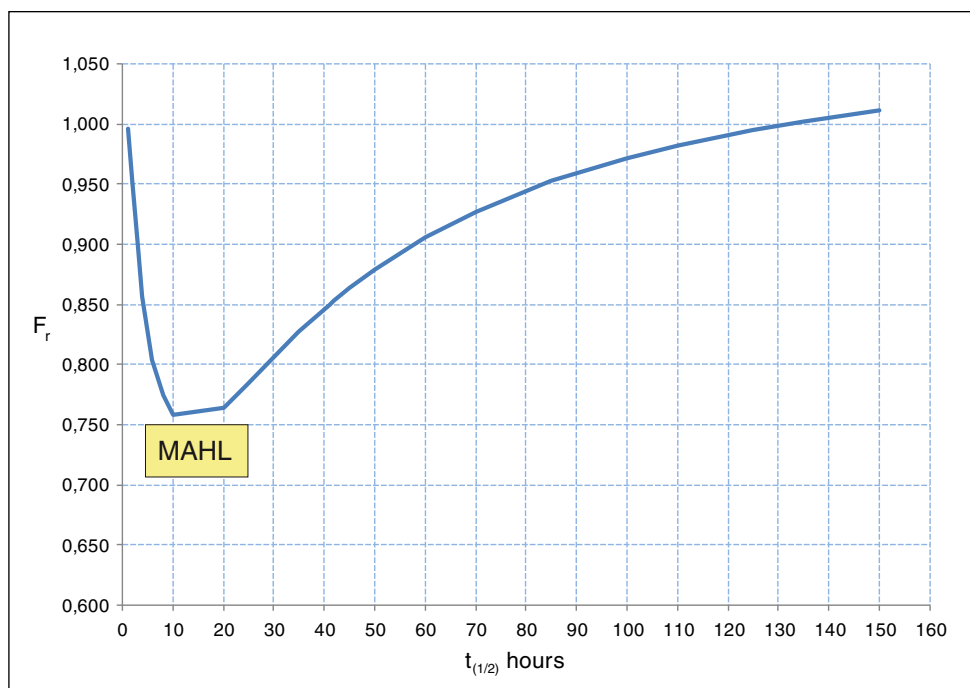


Figura 1. Evolución del factor de reducción ( $F_r$ ) en función del tiempo de vida media biológica ( $t_{1/2}$ ).

### 3. MODELO FARMACOCINÉTICO. APLICACIÓN

La aplicación del modelo farmacocinético para la evaluación del riesgo por inhalación de sustancias químicas de trabajadores con jornadas de trabajo no convencionales puede considerarse sencilla si se realiza utilizando el siguiente procedimiento. Es decir, en la práctica requiere resolver los cuatro aspectos que se enumeran a continuación: i) definición de las condiciones de trabajo; ii) realización de la gráfica  $F_r$  vs  $t_{1/2}$ ; iii) asignación de los factores de reducción y, finalmente, iv) obtención de los valores límite de exposición reducidos.

**1. Definición de las condiciones de trabajo:** A partir de la observación del proceso productivo, se definen las variables de las condiciones de trabajo que intervienen en la expresión para el cálculo del factor de reducción, es decir, la jornada laboral ( $t_1$ ), el tiempo de descanso entre dos jornadas de trabajo ( $t_2$ ), el ciclo de trabajo ( $t_3$ ) y los días trabajados en el ciclo ( $n$ ). Para la determinación de las condiciones de trabajo, es importante definir bien el ciclo de trabajo, ya que una mala definición conlleva errores importantes en el resto de las variables y, por consiguiente, en la aplicación del modelo.

Los casos prácticos expuestos en el apartado siguiente suponen una buena ayuda para entender mejor este punto.

**2. Realización de la gráfica  $F_r$  vs  $t_{1/2}$ :** Definidas las condiciones de trabajo ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  y  $n$ ), se aplica la ecuación general (2) y se obtiene el factor de reducción para diferentes valores de la vida media biológica. La representación gráfica de  $F_r$  vs  $t_{1/2}$  permite estimar, para estas condiciones de exposición específicas, la curva de evolución del factor de reducción en función del tiempo de vida media biológica.

*Nota: En este punto, es de gran utilidad la utilización de una hoja de cálculo.*

**3. Asignación de los factores de reducción:** El paso siguiente es la búsqueda, en la bibliografía, del tiempo de vida media biológica de las sustancias químicas de interés. Posteriormente, se asignan a éstas, utilizando la curva  $F_r$  vs  $t_{1/2}$ , el factor de reducción aplicable a cada una de ellas. Recordar que a las sustancias químicas que no tienen establecido un tiempo de vida media biológica se les puede asignar el factor de reducción que corresponde al valor mínimo de la curva (MAHL).

**4. Obtención de los valores límite ambientales reducidos (VLA)<sub>r</sub>:** Finalmente, para cada sustancia química, se calcula, a partir del valor límite (VLA) y del factor de reducción obtenido, el valor límite ambiental reducido

(VLA)<sub>r</sub>, como se indica en la expresión (1). El (VLA)<sub>r</sub> se utilizará como referencia para evaluar el riesgo por inhalación en esas condiciones concretas e inusuales de exposición.

### 4. CASOS PRÁCTICOS

A continuación se exponen tres ejemplos, pertenecientes a actividades industriales, donde es frecuente que la jornada de trabajo difiera de la considerada como estándar. Se requiere, por tanto, obtener los (VLA)<sub>r</sub> para utilizarlos como referencia en la evaluación del riesgo por inhalación de sustancias químicas peligrosas.

**Caso A:** Se trata de una empresa de tamaño medio, perteneciente al sector del metal, que se dedica a los manufacturados de cinc. En el taller de soldadura al arco, la rutina de trabajo es de cinco días a la semana (de lunes a viernes) y 10 horas diarias (de 8 de la mañana a 7 de la tarde, con una hora de descanso para la comida). En estas condiciones de trabajo, se pretende evaluar el riesgo por exposición a óxido de cinc.

**Caso B.** Se trata de una pequeña empresa dedicada al electropulido de piezas de automoción. Los operarios trabajan tres días durante 12 horas diarias, disponiendo a continuación de tres días de descanso. En este caso, se quiere evaluar el riesgo por exposición a nieblas de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

**Caso C:** El tercer supuesto corresponde a una empresa dedicada a la fabricación de pinturas. En ella, los operarios trabajan a turnos: 2 días de mañana, 2 días de tarde y 2 días de noche, realizando 9 horas cada día y disponiendo de 3 días de descanso. Se requiere evaluar la exposición a los vapores de tolueno y xileno en la zona de mezclado.

**1. Definición de las condiciones de trabajo.** Se trata de tres ejemplos en los que la rutina de trabajo difiere en mayor o menor medida de la establecida como estándar de 8 horas diarias y 40 horas semanales. En el caso A, la única alteración se produce en el número de horas de la jornada laboral (10 horas). En el caso B, se modifican tres aspectos, el número de días laborales en el ciclo de trabajo (3 días), el número de horas de la jornada de trabajo (12 horas) y el ciclo de trabajo (6 días). Por último, en el caso C varía el ciclo de trabajo (9 días), el número de días laborales en el ciclo de trabajo (6 días) y las horas de trabajo de la jornada laboral (9 horas).

Definidas las condiciones de trabajo, se pueden establecer los valores para las variables  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  y  $n$  para cada uno de los casos propuestos (vease tabla 1).

	Caso A	Caso B	Caso C	OBSERVACIONES
$t_1$ (horas)	10 horas	12 horas	9 horas	$t_1$ : Horas de trabajo de la jornada laboral. Valor de referencia: 8 horas
$t_2$ (horas)	14 horas	12 horas	15 horas	$t_2$ : Horas de descanso entre dos jornadas de trabajo. Valor de referencia: 16 horas
$t_3$ (horas)	168 horas	144 horas	216 horas	$t_3$ : Horas totales de los días de trabajo y de los días de descanso que constituyen el ciclo de trabajo. Valor de referencia: 168 horas (7 x 24)
$n$ (días)	5 días	3 días	6 días	$n$ : Número de días laborales en el ciclo de trabajo. Valor de referencia: 5 días.

Tabla 1. Aplicación del modelo farmacocinético. Definición de las condiciones de trabajo.

$t_{1/2}$ (horas)	$F_r$ (factor de reducción)		
	Caso A ( $t_1=10$ ; $t_2=14$ ; $t_3=168$ ; $n=5$ )	Caso B ( $t_1=12$ ; $t_2=12$ ; $t_3=144$ ; $n=3$ )	Caso C ( $t_1=9$ ; $t_2=15$ ; $t_3=216$ ; $n=6$ )
1	0,997	0,996	0,998
2	0,968	0,952	0,981
4	0,911	0,857	0,950
5	0,893	0,827	0,940
8	0,863	0,775	0,923
10	0,851	0,759	0,917
12	0,843	0,751	0,912
15	0,835	0,749	0,906
20	0,827	0,761	0,898
25	0,822	0,777	0,891
30	0,818	0,794	0,886
40	0,814	0,821	0,883
50	0,811	0,842	0,883
65	0,808	0,863	0,888
80	0,807	0,878	0,893
110	0,805	0,897	0,903
150	0,802	0,911	0,913
1000	tendencia asintótica a 0,800	tendencia asintótica a 0,950	tendencia asintótica a 0,950

Tabla 2. Aplicación del modelo farmacocinético. Factor de reducción frente a la vida media biológica.

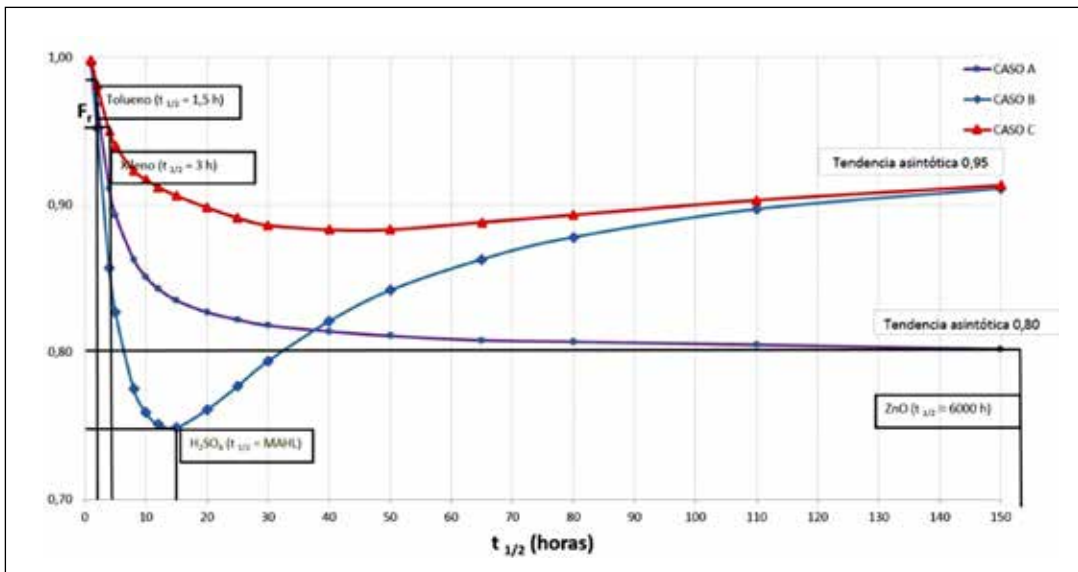


Figura 2. Evolución del factor de reducción en función del tiempo de vida media biológica.

**2. Realización de la gráfica  $F_r$  vs  $t_{1/2}$ .** A partir de la expresión general (2), se obtienen los valores del factor de reducción ( $F_r$ ), para distintos valores del tiempo de vida media biológica, ( $t_{1/2}$ ), teniendo en cuenta las condiciones de exposición definidas en cada caso (véase tabla 2 y figura 2). En este punto, es conveniente utilizar una hoja de cálculo.

**3. Asignación de los factores de reducción.** En la bibliografía se recoge que, para el caso del óxido de cinc, la vida media biológica propuesta por Florea y Molina para el cinc es de 250 días. No se ha encontrado en la bibliografía un valor para el tiempo de vida media biológica del ácido sulfúrico, y por ello se le ha asignado la vida media de ajuste máximo (MAHL). Finalmente, el tiempo de vida media biológica para el tolueno y el

xileno es de 1,5 y 3 horas respectivamente. Por tanto, con estos valores y la gráfica correspondiente se obtienen los factores de reducción (véase tabla 3).

Sustancia química	$t_{1/2}$ (horas)	$F_r$
ZnO	6000	0,80
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	15 (MAHL)	0,75
Tolueno	1,5	0,99
Xileno	3	0,96

Tabla 3. Aplicación del modelo farmacocinético. Factor de reducción.

**4. Valores límite ambientales reducidos, VLA<sub>r</sub>.** Para obtener el VLA<sub>r</sub>, se multiplica el VLA de cada una de las sustancias por el factor de reducción. Este valor límite ambiental reducido se utilizará para evaluar el riesgo a la correspondiente sustancia química (véase tabla 4).

Finalmente, una buena aproximación sugerida por muchos autores a partir del estudio de la evolución de las distintas curvas  $F_r$  vs  $t_{1/2}$ , es no aplicar ningún factor de reducción a las sustancias con vida media biológica inferior a 3 horas. En la práctica, esto significa excluir a la mayoría de los disolventes orgánicos de la aplicación de un ajuste en su VLA. Asimismo, esta aproximación junto con la aplicación del MAHL (valor mínimo de la curva) a las sustancias químicas sin tiempo de vida media biológica asignado, proporcionan al modelo farmacocinético una

Sustancia química	VLA-ED (mg/m <sup>3</sup> )	F <sub>r</sub>	VLA <sub>r</sub> (mg/m <sup>3</sup> )
ZnO	2	0,80	1,60
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,05	0,75	0,038
Tolueno	192	0,99	191
Xileno	221	0,96	212

Tabla 4 Aplicación del modelo farmacocinético. Valor límite ambiental reducido.

gran utilidad para su uso en la evaluación del riesgo de los trabajadores con jornadas de trabajo no convencionales, diferentes de 8 horas/día y/o 40 horas/semana.

## BIBLIOGRAFÍA

AUSTRALIAN INSTITUTE OF OCCUPATIONAL HYGIENISTS (AIOH)  
**Adjustment of workplace exposure standards for extended work shifts.**  
 Marzo, 2013

FLOREA DI., MOLINA J.  
**Nutrición Hospitalaria – Nosotros y el cinc.**  
 2012, vol. 27, n° 3, p. 691-700. ISSN 0212-1611. CODEN NUHOEQ. S.V.R. 318

HICKEY JLS, REIST PC.  
**Application of occupational exposure limits to unusual work schedules.**  
 American Industrial Hygiene Association Journal, 1977, vol. 38, n° 11, p. 613-621

INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO  
**Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España.**  
 INSHT. M° Empleo y Seguridad Social

INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO  
**Toxicocinética Aplicada a la Higiene Industrial.**  
 INSHT. M° Empleo y Seguridad Social

