



Documentación

NTP 109: Valores límite biológicos para el control de exposición a metales

Biological threshold values for metals exposures monitoring
Valeurs limites biologiques pour le contrôle d'expositions à métaux

Redactor:

Alicia Huici Montagud
Ldo. Ciencias Biológicas

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA TÉCNICA - BARCELONA

Objetivo e introducción

A pesar del estado incipiente en que se encuentra el control biológico de trabajadores expuestos a contaminantes químicos y de la falta de normativas legales que regulen su aplicación conjuntamente con un control ambiental paralelo, existe ya la necesidad de disponer de unas listas concretas de valores orientativos en cuanto a concentraciones de tóxicos en fluidos biológicos y su relación con la exposición laboral.

En el caso de la exposición a metales, a la que se limita esta Nota Técnica, el esquema es relativamente homogéneo, en cuanto que:

Los metales no sufren metabolizaciones, por lo que su concentración en sangre u orina constituye generalmente un indicador muy válido de exposición presente o pasada.

Presentan una vida biológica media (permanencia en el organismo antes de su eliminación) mayoritariamente larga, por lo que:

- Suelen admitir un control biológico.
- La concentración del metal en sangre suele constituir un parámetro bien correlacionado con la exposición total al metal (puesto que permanece en el medio interno lo suficiente para indicar cuánto contaminante ha sido absorbido por diferentes vías).
- La concentración del metal en orina suele indicar la carga corporal, producto de las exposiciones a lo largo del tiempo (y que es lentamente eliminado).

No son contaminantes volátiles, por lo que no se puede utilizar el aire exhalado como espécimen.

Comentarios a las tablas

1ª columna: metales más frecuentes en exposiciones laborales.

2ª columna: se señalan los indicadores biológicos de dosis y efecto conocidos, indicando su significado.

Se han distinguido (texto en cursiva) los indicadores actualmente válidos de los indicadores en estudio con posibilidades de constituir un indicador válido y los valores conocidos, pero inválidos como indicadores.

Se han incluido los indicadores estrictos de dosis cuando éstos se conocen, aunque en pocos casos son practicables y en ningún caso útiles (como indicadores rutinarios).

3ª columna: se relacionan valores normales, entendiendo como tales las concentraciones de contaminante en diferentes especímenes correspondientes a colectivos no expuestos laboralmente. Dichos valores provienen de autores muy diversos; en el caso de coincidir la mayoría de autores en un valor se da una única cita; varias citas corresponden a diferencias significativas del valor suministrado o del método empleado (para mayor información ver bibliografía).

Algunos autores suministran un rango de valores, mientras otros dan un valor único, que representa la media o la mediana de un determinado colectivo. Generalmente no se dispone ni de la desviación estándar, ni del número de individuos empleados en la elaboración de la media; sin embargo, no hay que olvidar que los valores normales corresponden a valores medios y que un valor individual alejado de dicha media no implica una exposición laboral excesiva.

Por otra parte, poblaciones de países y hábitos distintos presentan niveles de referencia distintos. Es conveniente poseer datos epidemiológicos propios del país en el que se desean aplicar.

4ª columna: selección de diferentes propuestas bibliográficas para valores límite biológicos (Biological Threshold Limits) utilizables a su vez para establecer exposiciones de grupos de trabajadores cuya media de concentraciones sea referible al BTL. Sin embargo, pueden ser utilizados también por la vigilancia médica para seleccionar individuos que merezcan una atención especial en relación a su lugar de trabajo y sus hábitos en el mismo (fumar, comer, medidas higiénicas personales, etc.).

Aunque la norma establecida consiste en expresar los valores en μg contaminante/g creatinina excretada, μg contaminante/l sangre y μg contaminante/g peso seco para orina, sangre y tejidos, respectivamente, se han respetado las unidades fijadas por cada uno de los autores. Los valores referidos a excreción de creatinina excluyen aquellos puntos en los que la creatinina excretada es menor a 0,5 g/l o superior a 3 g/l. (Según Lauwerys, la excreción diaria media en adultos es de 1,7 g de creatinina).

Los colectivos controlados biológicamente tienen que ser homogéneos en cuanto a exposición y deben serlo respecto a factores capaces de influir en los niveles a medir del contaminante concreto a controlar (sexo, edad, actividad metabólica, tipo de dieta, hábito de fumar, etc.). La utilización de estos valores debe ser considerada siempre como una guía o complemento de la actuación preventiva, pero nunca como la imposición de fronteras estrictas predictivas de seguridad.

Como tales guías deben ser manejados los BTL,s, considerando la "ficha completa" del contaminante en cuestión. Solamente en el caso de unos pocos metales (Pb, Cd... puede hablarse de valor predictivo de los indicadores, fijándose hasta cierto punto la especificidad y sensibilidad de los mismos. En tales casos, los BTL,s sirven para ayudar a establecer

categorías de exposición, que a su vez requieren distintos tratamientos.

CONTAMINANTE	INDICADORES BIOLÓGICOS	VALORES NORMALES	BTL	OBSERVACIONES
ARSENICO	DOSIS			
	Exposición reciente: <i>arsénico total en orina</i> .	< 40 µg/g creat. (1) < 100 µg/g creat. (2) < 150 µg/g creat. (3)	< 100 µg/l (9) 600 µg/l (4)	Influencia de la dieta (especialmente pescado y marisco) (10)
	Exposición a compuestos inorgánicos: <i>arsénico inorgánico</i> y metabolitos en orina.	10 µg/g creat. (1)	10 µg/g creat. (1), (5)	Ninguna elevación de las tasas urinarias respecto al nivel de referencia, debido a su carcinogenicidad.
	Acumulación: arsénico en pelo	< 1 µg/g peso seco (1) 30 ppm (5)	400 ppm (6), (7)	Indicador inválido por la confusión entre dosis absorbida y contaminación (8).
	Acumulación: arsénico en sangre	0,2 mg/l (3)		No se correlaciona satisfactoriamente con la exposición ni con el daño. No es válido como indicador.
BERILIO	DOSIS			
	Exposición: berilio en orina.	0,2 µg/l (4)		
CADMIO	DOSIS			
	Estricto: cadmio en córtex renal	< 200 mg/kg peso seco (12)	200 - 250 mg/kg peso seco (12)	Análisis practicable mediante activación neutrónica pero no práctica.
	Exposición reciente (3 - 4 últimos meses): <i>cadmio en sangre</i>	< 1 µg/100 ml (1)	1 µg/100 ml (11)	Valores normales significativamente más altos en fumadores que en no fumadores (42).
	Indirecto de dosis: <i>cadmio en orina</i> .	< 2 µg/g creat. (1)	10 µg/g creat. (11)	Buena correlación con valores renales cuando < 15 µg/g creat.
	Acumulación o exposición pasada: <i>cadmio en orina</i> .			Buena correlación con carga corporal cuando > 15 µg/g creat.
	Acumulación: Metalotionina en orina.			En estudio.
	EFECTO (inicio disfunción tubular)			
<i>β 2 microglobulina en orina</i>	< 200 µg/creat. (12)	200 µg/g creat. (12)	El pH urinario debe mantenerse > 5,5, si no, se degrada la proteína.	
<i>Albumina en orina</i>	< 12 µg/creat. (1)	12 µg/g creat. (1)	Poco específico.	
<i>Proteína que liga retinal en orina</i>			En estudio; ventajoso por su estabilidad en orinas ácidas.	
CROMO	DOSIS			
	Exposición: <i>Cromo en orina</i>	< 5 µg/l (14) 2 - 6 µg/l (16) 50 µg/l (4) < 3 µg/g creat. (1) 8 µg/g creat. (sin exp. previa) (43) 17 µg/g creat (con carga corporal) (43)	30 µg Cr (+6)/g creat. (15) 30 - 40 µg/g creat. (1) 25 µg/g creat. (17)	Los BTL indicados son valores asimilados a concentraciones ambientales de 0,1 mg/m ³ de CrO ₂ . Orinas recogidas al finalizar la jornada laboral. La velocidad de eliminación del cromo en la orina crece con la carga corporal de cromo.
	Exposición: <i>Aumento del cromo en orina por día</i>		5 µg/l	Propuesta alternativa; utilizable conjuntamente con la anterior para determinar grupos de exposición (44).
	Carga corporal: Cromo en pelo (20)			
	Carga corporal: Cromo en sangre	20 - 30 µg/l (18), (23)		Valores no correlacionables con la exposición.
EFECTO				
Lisozima			Poco específico	
<i>β -glucuronidasa</i>			Poco específico	
COBALTO	DOSIS			
	Exposición: Cobalto en orina	1 - 7 µg/l (24)		No existen datos de correlación entre cobalto en orina y exposición al cobalto, pero se considera este parámetro como posible indicador.
	Exposición: Cobalto en sangre	0,9 - 3,9 µg/l (25)		No es de interés como indicador.
MANGANESO	DOSIS			
	Exposición: <i>Manganeso en orina</i>	< 1 µg/g creat. (26) < 3 µg/g creat. (1) 20 µg/l (3)	40 µg/g creat. (1) 50 µg/g creat. (9) 80 µg/g creat. (3)	La principal vía de eliminación es la fecal, a pesar de lo cual el manganeso en orina es un buen indicador.

CONTAMINANTE	INDICADORES BIOLÓGICOS	VALORES NORMALES	BTL	OBSERVACIONES
	Exposición: Manganeseo en sangre	9 µg/l (27) < 2 µg/100 ml (26)		No es válido por rápido aclaramiento del manganeseo en sangre y, al parecer, por dificultades analíticas (27).
MERCURIO	DOSIS Exposición a mercurio y compuestos inorgánicos: <i>mercurio en orina</i> .	< 10 µg/l (27) < 5 µg/g creat. (1) 16 µg/l (3)	50 µg/g creat. (1)	La correlación entre exposición y mercurio en orina es especialmente válida solo para colectivos. A iguales exposiciones son más elevados los niveles en mujeres que en hombres.
	Exposición a mercurio y compuestos inorgánicos: <i>mercurio en sangre</i> .	< 2 µg/100 ml (1) 1 µg/100 ml (3)	3 µg/100 ml (1)	La mejor correlación con la exposición, una semana después de empezar ésta.
	Exposición a mercurio y compuestos inorgánicos: <i>mercurio en saliva</i> .	No detectable en no expuestos.		Correlacionable solo para exposiciones elevadas.
	Exposición actual a metilmercurio: <i>metilmercurio en sangre</i> .		10 µg/100 ml	Buena correlación; problemas técnicos.
	Exposición pasada a metilmercurio: <i>mercurio en pelo</i> .			
	EFECTO Fisiológico sobre sistema nervioso periférico: <i>electroneurografía de vías motoras y sensitivas</i> .			Métodos en desarrollo, muy sensibles y prometedores.
	Bioquímico: <i>β -glucuronidasa en orina</i> .			Poco específico.
NIQUEL	DOSIS Exposición: <i>níquel en orina</i>	4,5 µg/l (28) < 5 µg/g creat. (1) 2 µg/24 h (29)	70 µg/g creat. (1) 150 µg/l (9)	Recolección de la primera orina matutina.
	Exposición: <i>níquel en plasma</i> .	< 1 µg/100 ml (1)	10 µg/100 ml (30), (31).	
PLOMO	DOSIS Estricto: <i>plomo en plasma</i> .			En relación directa (plomo difundible) con el que alcanza la médula ósea, órgano crítico. De momento no es un indicador válido.
	Exposición total y reciente (aprox. 3 meses): <i>plomo en sangre</i> .	< 35 µg/100 ml (1)	70 µg/100 ml (32) 60 µg/100 ml en hombres y 40 en mujeres (1)	Los valores normales varían de un país a otro según los factores ambientales.
	Exposición reciente (días): <i>plomo en orina</i> .	< 50 µg/g creat. (1)	150 µg/g creat. (1)	Parámetro complementario.
	Carga corporal: <i>plomo en orina por descarga de EDTA cálcico</i> .		800 µg/g creat. (1)	A utilizar sólo en casos excepcionales que precisen información acerca de exposiciones anteriores.
	Acumulación: <i>plomo en huesos</i> .			No válido como indicador biológico. (Fines de investigación epidemiológica).
	EFECTO (inhibición síntesis grupo hemo) <i>Acido delta-aminolevulínico (ALA) en orina</i>	4,5 mg/g creat. (1)	10 - 15 mg/g creat. (33)	Empleo recomendable junto al plomo en sangre por reflejar la acción metabólica del plomo, no presentar riesgo de contaminación y no ser afectado por los falsos positivos debidos a anemias.
	<i>Porfirinas eritrocitarias</i>	< 80 µg/100 ml (1)	300 µg/100 ml (1)	Más sensible que el anterior pero influida por anemias. Recomendable para screenings masivos.
	<i>Corporporfirinas en orina</i>	< 100 µg/g creat. (1)	250 µg/g creat. (1)	Mucho menos sensible que las anteriores.
	<i>Actividad ALA-D en eritrocitos</i>			Extremadamente sensible (adecuada para impregnación no laboral). Método complejo. La disminución de su actividad provoca el aumento de excreción de ALA.
Selenio	DOSIS Exposición: <i>selenio en orina</i>	0-200 µg/l (35) 79 µg/l (36) 7 µg/l (37)	100 µg/l (9, 34, 35)	El valor propuesto como límite en 1970 y adoptado por Lauwerys en 1980 se considera poco fiable.
TALIO	DOSIS Exposición: <i>talio en orina</i>	< 2 µg/l (38)	5 µg/l (27)	Poco estudiado.
	Exposición: <i>talio en sangre</i>	0 - 80 µg/l (39) 3 µg/l (39)	..	
URANIO	DOSIS Exposición: <i>uranio en orina</i>	..	50 µg/g creat. (1)	Recolección de orina a principio y fin de la jornada laboral.

CONTAMINANTE	INDICADORES BIOLÓGICOS	VALORES NORMALES	BTL	OBSERVACIONES
VANADIO	DOSIS Exposición: vanadio en orina. Exposición: vanadio en plasma	< 8 µg/24 h (27) 45 µg/l (4) < 10 µg/l (40) 420 µg/l (41)	50 µg/g creat. (1) ..	Buena correlación con el grado de absorción. Probablemente debido a inespecificidad analítica.

Bibliografía

(1) LAUWERYS, R.

Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles

Ed. Masson. Paris, 1982.

(2) DICKERSON, O.B.

Arsenic and its compounds.

En: **ZENS, C. ed. Occupational Medicine - principles and practical applications.**

Chicago. Year Book Med. Pub. Inc. 1974

(3) WEIL, E.

Elements de toxicologie industrielle

Ed. Masson. Paris. 1975.

(4) DJURIC, D.

Elimination of toxic substances from organism.

En: **Molecular cellulas aspects of toxicology.**

Beograd, Inst. Occup. Radiol. Health, p. 73, 1979

(5) NIOSH

Occupational Exposure to Inorganic Arsenic.

U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Center for Disease Control. Washington D. C. 1975.

(6) ARIENS, E.J. et al.

Detection of hazardous exposure

En: **Introduction to general toxicology**

New York. Academic Press. 1976.

(7) LINCH, A.L.

Biological threshold limits

En: **Biological Monitoring for industrial chemical exposure control.**

Cleveland, CRC Press. 1974.

(8) FRIBERG, L., NORDBERG, G. F. y VOUK, V. B.

Handbook on the toxicology of Metals Elsevier

North Holland Biomedical Press. 1979.

(9) LAUWERYS, R.

Occupational Toxicology

En: **DOULL, J. et al. Casarett and Doull's toxicology. The basic Science of Poisons**

New York. Mc Millan Pub. Co. Inc. 1980.

(10) BUCHET, J. P.

Arsenic in man

Curso "Analytical Techniques of heavy Metals in biological fluids"

Comunicació personal. Ispra. 1981.

(11) CEC

Reunión celebrada en Luxemburgo en 1982.

(12) LAUWERYS, R.

Metabolic Pathway of Cadmiun in the Body

Curso: "Analytical techniques of heavy Metals in biological fluids"

Comunicación personal. Ispra. 1981.

(13) ODONE, P., G. BERTELLI, A. Dell'ORTO, M.R. CASTOLDI, L. ALESSIO

Monitoraggio biologico dei lavoratori esposti a cadmio

Med. Lavoro, 74:182-190. 1983.

(14) FRANCHINI, I., A. CAVATORTA, A. MUTTI, M. MARCATO, D. BOTTAZZI, F. CIGALA
Indica biologici di esposizione al cromo e rilievi clinici nell'industria di cromatura galvanica.

Lavoro Umano, vol. XXIX. 1977.

(15) TOLA, S., J. KILPIO, M. VIRTAMO, K. HAAPA

Urinary chromium as an indicator of exposure of welders to chromium

Scand. J. Work Env. Health. 3, 192. 1977

(16) BERODE, M. y M.P. GUILLEMIN

A study of the difference in chromium exposure in workers in two types of electroplating process

Annals of Occupational Hygiene. Elmsford, 21, 2, 105-12. 1978.

(17) FRANZEN, E., R. POHLE, K. NOBLICK

Arbeitshygienische Untersuchungen in Betrieben der Galvanotechnik III Chrom im Urin

Z Ges. Hyg. 16, 657. 1970

(18) FELDMAN, F.J., E.C. KNOBLOCK y W.C. PURDY

Anal. Chim. Acta, 38, 489-497 1967.

(19) FRANCHINI, I., A. MUTTI, F. GARDINI, A. BORGHETI

Excretion et clearance rénale du chrome par rapport au degré et à la durée de l'exposition professionnelle

En: Rein et Toxique

Masson. Paris. 1975.

(20) MERTZ, W.

Chromium Occurrence and Function in Biological Systems

Physiological Reviews, vol. 49, nº 2. 1969.

(21) GLYSETH. B., N. GUNDERSEN y S. LANZARA

Evaluation of chromium exposure based on a simplified method for urinary chromium determination

Scand. J. Work. Env. Health 3:28-31. 1977

(22) FELDMAN, F.J., E.C. KNOBLOCK y W.C. PURDY

Anal. Chim. Acta 38, 489-497 1967.

(23) IMBUS, M.A.

Boron, cadmium, chromium and nickel in blood and urine

Archives of Environmental Health. Chicago, 6, 2, 286-95. 1963.

(24) HUBBARD, D.M., F.M. CREECH y J. CHOLAK

Arch. Environ Health, 13, 190-194. 1966.

(25) CURTIS, J.R., G.C. GOODE, J. HERRINGTON y L.E. URDANETA

Clin. Nephrol, 5, 61-65. 1976.

(26) BUCHET, J.P., LAUWERYS, R., ROELS, H.

The determination of manganese in blood and urine by flameless AAS.

Clin. Acta, 73-481, 1976.

(27) BASELT, R.

Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals

Biomedical Pub. Davis. California. 1980.

(28) ANDERSEN, I., W. TORJUSSEN y H. ZACHARIASEN

Analysis for nickel in plasma and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry with sample preparation by protein precipitation

Clin. Chem. 24, 1198-1202. 1978.

(29) STOEPLER, M.

General Aspects of the determination of Pb, Cd and Ni in biological fluids

Curso "Analytical Techniques of Heavy Metals in Biological Fluids"

Comunicación personal. Ispra. 1981.

(30) BERLIN, A.

Comunicación personal. Ispra. 1981.

(31) HOGVEIT, A.C. y R.T. BARTON

Preventive program for nickel workers

J. Occ. Med. 18, 805-808. 1976.

(32) CEE

(ref. de 1 y de FRIBERG, L. Comunicación personal, Ispra. 1981)

(33) OMS

Environmental Health Criteria, 3. Lead. Genova. 1977

(34) LACASSE, Y y C. RICHER

Toxicité du selenium et de ses dérivés

Union Med. du Canada. 105, 1192, 1976.

(35) GLOVER, J. R.

Ann. Occup. Hyg. 10, 3-14. 1967.

(36) VALENTINE, J.L., H.K. KANG y G.H. SPIVEY

Selenium levels in human blood, urine and air in response to exposure via drinking water

Environ Res, 17, 347. 1978.

(37) YOUNG, J.W. y G.D. CHRISTIAN
Anal. Chim. Acta 65, 127-138.1973.

(38) KUBASIK, N.P. y M.T. VOLOSIN
A simplified determination of urinary cadmium, lead and thallium
Clin. Chem. 19,,954-958. 1973.

(39) SINGH, N.P., J.D. BODGEN y M.M. JOSELOW
Distribution of thallium and lead in children's blood
Arch. Env. Health 30: 557-558. 1975.

(40) ALLAWAY, W.H., J. KUBOTA, F. LOSEE y M. ROTH
Selenium, Molybdenum and Vanadium in human blood
Arch. Env. Health, 16,342-348. 1968.

(41) SCHROEDER, H.A., J.A. BALASSA y I.H. TIPTON
Abnormal trace metal in man vanadium
J. Chron. Dis. 16, 1047-1071. 1963.

(42) HUICI, A.
Valores de Cadmio en sangre y Cadmio en orina en poblaciones expuestas y no expuestas laboralmente a cadmio y en poblaciones fumadora y no fumadora.
IV Congreso Nacional de Química "Química Sanitaria" Madrid. Octubre 1981.

(43) MUTTI, A., A. CAVATORTA, L. BORGHI, M. CANALI, C. GIAROLI y I. FRANCHINI
Distribution and urinary excretion of chromium
Med. Lavoro, 70,3,5-6,171-179. 1979.

(44) IRANCHINI, I., A. MUTTI y A. CAVATORTA
Aggiornamento in tema di: Monitoraggio biologico dei lavoratori professionalmente esposti a cromo
La Medicina del Lavoro, 70,4, 7-8,257-265. 1979.