



# Documentación

## NTP 280: Cromo en orina: utilización como índice biológico en la exposición laboral

Le chrome et ses composés: emploi du chrome urinaire comme indice biologique d'exposition professionnelle

Chromium and its compounds: use of urinary chromium as biological index in occupational exposure

### Redactora:

Neus Moreno Sáez  
Esp. Medicina del trabajo

Joaquín Pérez Nicolás  
A.T.S.

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

## Introducción

El cromo es un metal que, en la naturaleza, siempre se encuentra en forma combinada. El mineral más abundante es la cromita ( $\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot \text{FeO}$ ).

Los principales grados de oxidación en los que existe el cromo son los siguientes:

**Cr II:** muy inestable; poca importancia biológica.

**Cr III y Cr VI:** en la mayoría de industrias y procesos que se utiliza Cr existe una exposición combinada de Cr III y Cr VI. Los compuestos del Cr VI tienen mayor toxicidad.

El cromo es un nutriente esencial y el ser humano lo consigue a través del aire, el agua y la alimentación.

La importancia e interés de las acciones preventivas en los trabajadores expuestos a compuestos de cromo está determinada, fundamentalmente, por dos razones:

- Por la amplia y variada utilización en la industria (en el cuadro 1 se observa un resumen de las principales industrias y procesos productivos que utilizan estas sustancias), y
- Porque se ha demostrado, tanto en la experimentación animal como por medio de los estudios epidemiológicos, que algunos compuestos de cromo tienen capacidad cancerígena para el ser humano (fundamentalmente algunos compuestos insolubles de Cr VI)

**Cuadro 1: Industrias y procesos con** El objetivo de esta NTP es ofrecer un protocolo para

### posible exposición a compuestos de cromo

- Síntesis de compuestos de Cromo a partir de cromita.
- Cromados electrolíticos.
- Síntesis y utilización de pigmentos de cromo.
- Soldadura de acero inoxidable y aleaciones de aluminio.
- Tenerías (curtido de piel)
- Fabricación y utilización de algunas tintas de impresión.
- Coloración de vidrios y cerámicas.
- Fabricación y utilización de inhibidores de la corrosión.
- Despolarización de pilas eléctricas.
- Fabricación y utilización de tinturas de materiales textiles y de cueros.
- Fabricación y utilización de plásticos, caucho y papel.
- Fabricación de aleaciones de Fe-Cr.
- Fabricación y uso de cemento.
- Industrias y laboratorios químicos.

Fuente: Turuget, D. (1991)

la determinación de cromo en orina (CrU) como indicador biológico de exposición. Cabe destacar que dicho protocolo es el resultado de una intensa revisión bibliográfica sobre el tema, así como de la experiencia acumulada en las investigaciones realizadas en el Centro Nacional de Condiciones de Trabajo.

Es preciso señalar también que nos enfrentamos a un tema complejo y difícil. En primer lugar, no existe legislación, ni en el Estado español ni en la Comunidad Europea, que regule la exposición laboral a compuestos de cromo. Deberemos pues basarnos exclusivamente en la práctica técnica. En segundo lugar, porque cuando nos referimos a compuestos de cromo, lo hacemos con relación a un amplio conjunto de sustancias que son bastantes diferentes entre sí, tanto a nivel de su estructura como de su toxicocinética. Los principales efectos tóxicos de los compuestos de cromo quedan reflejados en el cuadro 2. En tercer lugar, porque aún existen lagunas en el conocimiento de la toxicocinética de estos compuestos.

**Cuadro 2: Principales efectos tóxicos de los compuestos de cromo**

EFEECTO	Cr III	Cr VI
Irritación/corrosión	Mínima	Probable
Sensibilización	Posible, pero infrecuente	Probable
Intoxicación aguda	Baja	Alta
Mutagénesis	Probablemente negativa	Positiva
Carcinogénesis	Probablemente negativa	Positiva

Fuente: RINEHART, W.E. (1986)

A pesar de estas dificultades creemos que es útil plasmar nuestro trabajo y ofrecer unos criterios orientativos para conseguir un mayor rendimiento en la utilización de la determinación de CrU en los trabajadores expuestos.

## Criterios generales de actuación ante la exposición a cromo

Tal y como señalan las últimas directivas de la Comunidad Europea, en los planes de prevención ante la exposición laboral a tóxicos (normativas del amianto, plomo, ... ) deben tenerse en cuenta el conjunto de instrumentos que tenemos a nuestro alcance. Los más importantes y frecuentes son:

- Monitorización ambiental.

- Control biológico.
- Vigilancia médica.
- Formación, información y educación sanitaria.
- Protección personal.

Ninguno de ellos debe interpretarse de manera aislada, sino que deben ser considerados conjuntamente, entendiendo que se complementan entre sí, y que cada uno juega un papel específico.

En la exposición laboral a tóxicos existe una especial relación entre la monitorización ambiental, el control biológico y la vigilancia médica.

En el cuadro 3 se observa un esquema general de la relación existente entre estos tres instrumentos. Con el propósito de clarificar el valor de cada uno de éstos, nos parece conveniente realizar una escueta definición de los mismos.

**Cuadro 3: Prevención de los efectos tóxicos**



### Monitorización o control ambiental

Se entiende como la estimación de la concentración de tóxicos en el puesto de trabajo, con el fin de evaluar la exposición ambiental y los posibles riesgos para la salud.

### Control biológico

Se engloban dos tipos de parámetros:

- El **control biológico de exposición** que consiste en medir las concentraciones de tóxicos, o de sus metabolitos, en los tejidos, las secreciones y/ o las excreciones, a fin de evaluar la exposición y el posible riesgo para la salud.
- El **control biológico de efectos** que consiste en la medición de las reacciones biológicas precoces en los trabajadores expuestos a tóxicos, cuando las alteraciones de la salud no están aún en fase clínica. Su objetivo es, así mismo, evaluar la

exposición y/o el riesgo para la salud.

## Vigilancia médica

Consiste en el estudio de los cambios de estructura o fisiológicos en alguno/s de los órganos del cuerpo humano, con el objetivo de evaluar los efectos de los tóxicos sobre la salud de los individuos expuestos. Incluyéndose en algunos casos el control biológico.

En la exposición laboral a compuestos de cromo deberemos usar los tres instrumentos. Como es lógico, para la utilización del control ambiental y biológico es preciso disponer de valores de referencia. En relación a éstos debemos partir de tres premisas:

- a. Puesto que en la actualidad está demostrada la capacidad cancerígena para algunos compuestos del Cr VI, la orientación preventiva irá dirigida a conseguir los niveles mínimos de exposición. Cabe destacar que en los últimos años se están realizando numerosos estudios epidemiológicos en torno a este tema, y que algunos autores apuntan la necesidad de actuar sobre el conjunto de compuestos de cromo como si se tratasen de cancerígenos.
- b. Como señalábamos anteriormente, ni en el Estado español ni en la Comunidad Europea existe una reglamentación que nos permita utilizar unos valores de referencia legales.
- c. En la práctica se utilizan como valores de referencia los de la ACGH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists).  
Los valores adoptados por dicha organización para el año 1990-91 (TLV: "Threshold Limit Values" -valores ambientales-, y BEI's:"Biological Exposure Indices" -valores biológicos-) se exponen en el cuadro 4. Debe tenerse en cuenta que estos índices se revisan y publican anualmente.

### **Cuadro 4: TLV y BEI's adoptados por la ACGIH para 1990-91**

TLV (TWA mg/m <sup>3</sup> )	SUSTANCIA	TWA	OBSERVACIONES
		Cromato de plomo (Como Cr)	0,05
	Cromato de terbutilo (Como Cr 03)	0,1	Vía dérmica
	Cromita, tratamiento (Como Cr)	0,05	A1
	Cromato de Zinc (Como Cr)	0,01	A1
	Cromo:		
	Metal	0,5	
	Compuestos Cr II	0,5	
	Compuestos Cr III	0,5	
	Compuestos Cr VI:		
	Solubles	0,5	
	Algunos insolubles	0,05	A1

  

PROPUESTA DE MODIFICACIÓN	COMPUESTO	TWA	OBSERVACIONES
		Cromato de calcio (Como Cr)	0,001
	Cromato de estroncio	0,001	A2
	Cromato de plomo:	0,01	A1
	Cromo Cr	0,012	A2
	Cromo Pb	0,05	A2

  

VALORES BEI'S	TIPO DE DETERMINACION	BEI
Cr Total en orina para compuestos solubles en agua.	Incremento jornada de trabajo	10 µg /g creatinina
	Final de jornada último día semana	30 µg/g creatinina

A1: cancerígenos confirmados en el ser humano.  
A2: compuestos sospechosos de ser cancerígenos para el ser humano

## Control biológico trabajadores expuestos a compuestos de cromo

Resulta imprescindible realizar un breve resumen de la toxicocinética de los compuestos de cromo previamente a la explicación de los parámetros de control biológico.

La toxicocinética del cromo es un mecanismo complejo, ya que, como citábamos anteriormente, los diferentes compuestos se comportan de manera muy diversa según su grado de oxidación y su solubilidad. A continuación se señalan los aspectos más relevantes.

### Absorción

La vía principal de absorción del cromo en la exposición laboral es la respiratoria, estando básicamente influenciada por tres variables:

- La solubilidad de los compuestos (los hidrosolubles son absorbidos con mayor facilidad a nivel traqueobronquial).
- El diámetro de las partículas (las inferiores a 2µm son las que alcanzan los alveolos, y las que pasan al torrente circulatorio con más facilidad).
- Por la concentración ambiental y tiempo de exposición.

La absorción por vía digestiva y dérmica en la exposición laboral son irrelevantes.

## Transporte y distribución tisular

El Cr VI una vez absorbido penetra en el torrente circulatorio donde se reduce a Cr III, bien a nivel celular, bien en el hematíe.

Según el estado de oxi-reducción del compuesto el transporte es diferente: el Cr III se une a las proteínas plasmáticas, mientras que el Cr VI lo hace a los hematíes.

En la exposición laboral el órgano que presenta mayor acumulación de cromo es el pulmón y en menor cantidad el bazo, el riñón y el hígado. Los estudios experimentales han demostrado que este acúmulo no está directamente relacionado con la aparición de cáncer.

## Excreción

La vía fundamental de eliminación de cromo es la renal. En la orina únicamente encontramos Cr III, pues, como ya se ha citado anteriormente, el Cr VI es reducido a Cr III.

Además de la excreción renal también se elimina cromo a través de la vía digestiva, en concreto a través de la bilis.

Actualmente, en relación al control biológico, se pueden distinguir los siguientes indicadores:

- De exposición:
  - Cromo en orina (CrU)
  - Cromo eritrocitario (CrE)
  - Cromo sérico (CrS)
- De efecto.

El CrU es actualmente el indicador de exposición más utilizado, debido a que su investigación y conocimiento está en estadio más avanzado.

Con respecto al CrE diferentes estudios realizados a finales de la década de los 80 han confirmado un aumento significativo del contenido de cromo en los hematíes de los sujetos profesionalmente expuestos a Cr VI, y principalmente en sus compuestos hidrosolubles. De todas formas, estos estudios aún no están concluidos, pero considerando que la vida media del cromo en el hematíe es de 100-120 días, este parámetro, de confirmarse las hipótesis, podría ser un buen indicador de exposición y dosis interna de Cr VI.

En relación al CrS existen pocos datos, ya que, entre otras dificultades, el método analítico es complicado. Estudios recientes han demostrado un aumento significativo de CrS en sujetos expuestos profesionalmente a Cr III (solubles) y en menor grado a Cr VI.

En relación a los indicadores de efecto los datos actualmente disponibles no permiten proponerlos como indicadores de efecto válidos, aunque algunos autores han observado una excreción elevada de enzimas tubulares renales en orina, como  $\beta$ -Glucoronidasa, NAG (N-acetilbetaglicosaminidasa) y GGT (Gamma-Glutamiltranspeptidasa).

## Características de la determinación de CrU

Actualmente es el parámetro de elección para el control biológico de los trabajadores

expuestos a compuestos de cromo. Ya que el Cr VI absorbido se reduce a Cr III, únicamente se detectará este último en orina.

La relación entre CrU y la exposición ambiental es mayor en los compuestos hidrosolubles de Cr VI. Numerosos estudios demuestran una buena correlación entre el CrU y la exposición.

Asimismo se ha demostrado que existe un cierto acúmulo de cromo en el organismo, de manera que la cantidad de CrU aumenta a lo largo de la semana. Con el fin de valorar esta acumulación se deben tener en cuenta dos condiciones:

- a. La determinación de CrU deberá realizarse al inicio y al final de la jornada laboral, con lo que se obtendrán dos parámetros:
  - o CrU después de Jornada: Indicador de exposición reciente y acumulada.
  - o Incremento de Cr ( $\Delta$ Cr): Corresponde a la diferencia entre los valores de Cr de después y antes de la jornada. Indicador de exposición actual.
- b. Otra medida recomendada por la ACGIH, así como por numerosos autores, es que:
  - o La determinación se realice la última jornada de trabajo de la semana, o como mínimo el cuarto día de exposición continuada.

Una de las características de la determinación de CrU que la convierte en el índice biológico de elección es su simplicidad técnica, proporcionando una magnífica relación coste/beneficio.

El sistema analítico se realiza mediante espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito, cuya metodología está actualmente normalizada y validada por el INSHT.

La muestra de orina debe reunir las tres condiciones siguientes:

- Eliminación de los factores de riesgo de contaminación.
- Debe ser recogida en frascos de polietileno.
- Debe ser mantenida a una temperatura de 4°C desde su recogida hasta el momento de su análisis.

Las variables que pueden influir en la determinación de CrU son las siguientes:

- Recogida de la muestra.
- Variables fisiológicas.
- Método analítico.

La recogida de orina debe realizarse en óptimas condiciones, y lo más homogéneas posibles. Se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- Día de recogida de la muestra: como ya se ha indicado, la orina se debe recoger en el cuarto día de trabajo consecutivo.
- Lugar y hora de recogida: Si los vestuarios están suficientemente acondicionados, de

forma que se elimine el riesgo de contaminación de la muestra, se podrá realizar en la misma empresa. En caso contrario, se recomienda que se realice en casa del trabajador, recogiendo la última orina antes de iniciar la jornada y la primera una vez finalizada ésta.

- Aceptación y colaboración por parte del trabajador: Al no ser una prueba cruenta es aceptada, pero el hecho de que se tenga que recoger dos muestras en un mismo día, así como el hecho de que normalmente no se puedan realizar en la misma empresa, exige una buena colaboración por parte del trabajador. Nuestra experiencia nos ha demostrado que una buena información soslaya este factor de variabilidad por lo que se recomienda añadir al programa una campaña de información. (En el cuadro 5 incluimos un ejemplo de hoja informativa).

#### Cuadro 5: Hoja informativa sobre recogida de orina

##### Objetivo de la prueba

Determinar la concentración de cromo en orina como indicador de exposición en los trabajadores expuestos

##### Explicación del método

Para valorar los resultados de la determinación de cromo en orina se estudian dos parámetros:

- La concentración de cromo en orina al final de la jornada laboral.
- La diferencia entre las concentraciones de cromo en orina al inicio y al final de la jornada laboral.

Por este motivo, es preciso recoger las muestras de orina en dos recipientes diferenciados.

##### Cómo se debe recoger

La recogida de la orina se debe realizar al principio y al final de la jornada laboral o turno; el cuarto día de trabajo consecutivo, y lo más cerca posible de la hora de entrada y de salida respectivamente.

Junto con los recipientes le serán entregadas dos etiquetas, que deben ser cumplimentadas con los datos que se solicitan, utilizando bolígrafo negro o azul. Estas etiquetas se diferencian entre sí porque una está rotulada con: "ORINA ANTES DEL TURNO DE TRABAJO" y marcada con el número 1, y la otra "ORINA DESPUES DEL TURNO DE TRABAJO" marcada con el número 2.

<b>ORINA ANTES DEL TURNO DE TRABAJO</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">1</span>	<b>ORINA DESPUES DEL TURNO DE TRABAJO</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2</span>
Nombre: .....	Nombre: .....
Fecha: .....	Fecha: .....
Hora de recogida .....	Hora de recogida .....
Horario turno de trabajo .....	Horario turno de trabajo .....

Estas etiquetas se adherirán al recipiente cuando éste ya contenga la orina, debiendo estar las paredes del mismo secas.

Para evitar cualquier tipo de contaminación del recipiente y su contenido siga las siguientes medidas:

- Ducharse después de finalizada la jornada laboral y lavarse las manos antes de orinar.
- No abrir el recipiente hasta el momento de introducir la orina.
- Una vez finalizada la micción cerrar rápidamente el recipiente comprobando que el tapón está perfectamente colocado para evitar derramarlo.

La orina recogida se entregará necesariamente al día siguiente en el Servicio Médico de la Empresa, por lo que nunca deberá recogerse la víspera de fiestas laborales.

Durante las horas que la orina se conserva en casa se guardará en la parte inferior del frigorífico, y si no fuera posible en lugar fresco.

Las variables fisiológicas, tanto individuales como interindividuales (el efecto acumulativo, la diuresis y la clearance renal, pueden influir en la determinación de CrU. Para corregir esta posible variabilidad se han propuesto dos tipos de medidas:

- Recoger orina de 24 horas ( $\mu\text{g Cr/l}$  orina), a pesar de ser una buena medida técnica, no resulta útil en la práctica, puesto que no se puede obtener la concentración de

CrU ni al principio ni al final de la jornada, además de implicar una mayor colaboración por parte del trabajador.

- b. Corrección por g de creatinina en orina. Es el método que más se utiliza. Para ello se aplica la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g Cr/g creatinina} = \frac{\mu\text{g Cr/l orina}}{\text{g creatinina/l orina}}$$

Es preciso señalar que la concentración de creatinina en orina, a su vez, puede variar en función de la dieta y el esfuerzo físico, por lo que no se eliminará totalmente el factor de variabilidad interindividual.

Puesto que el objetivo final de esta prueba es el disponer de un buen indicador de exposición se recomienda:

Realizar el control por los dos tipos de unidades

$\mu\text{g Cr/l orina}$  (sin corregir)      y       $\mu\text{g Cr/g creatinina}$  (corregido)

La variabilidad del método analítico es pequeña, la precisión en las determinaciones de CrU realizadas en nuestro centro han reflejado un coeficiente de variación de 3,5% en intervalo de trabajo.

## Interpretación de resultados y valores de referencia

Resulta imprescindible realizar una determinación de cromo ambiental previa a la instauración de un plan específico de control biológico y vigilancia médica, ya que en función de los resultados obtenidos en aquélla se aplicará un plan específico de actuación. En el cuadro 6 se expone una propuesta de actuación según el resultado de la exposición ambiental. Dicha propuesta está basada en los criterios generales establecidos por la CE (Directivas 80/1107/CEE y 88/642/CEE) y la ACGH, así como en nuestra propia experiencia.

**Cuadro 6: Frecuencia de la determinación de CrU, según valor del TLV**

Cr AMBIENTAL (x)	CrU
$x < 1/5 \text{ TLV}$	—
$1/5 \text{ TLV} < x < 1/3 \text{ TLV}$	Anual
$1/3 \text{ TLV} < x < 1/2 \text{ TLV}$	Semestral
$1/2 \text{ TLV} < x < \text{TLV}$	Actuar según resultados CrU
$x > \text{TLV}$	Actuar sobre las condiciones de trabajo

En el cuadro 7 se observa la propuesta de protocolo de actuación según el resultado de las determinaciones de CrU. Como ya hemos señalado anteriormente, la ACGIH propone, para una exposición de 8 horas durante 5 días a la semana, los valores de 10  $\mu\text{g}$  de Cr/g

creatinina de incremento durante la jornada de trabajo, y 30 µg de Cr/g creatinina al final de la jornada laboral. Según la utilización propuesta por la ACGH, estos niveles representarían los valores de CrU que se esperarían en un trabajador sano con una exposición por inhalación ambiental correspondiente al TLV-TWA. Pero como señalan las diferentes normativas de la CE el nivel de actuación se deberá establecer en niveles inferiores. Para la elaboración de la propuesta presentada en este documento se ha partido del protocolo realizado por una comisión de expertos de la CE formada por Roi, R., Town, W.G. y Alessio, L.

**Cuadro 7: Protocolo propuesta de actuación ante los resultados de CrU**

INDICADORES DE DOSIS INTERNA	CATEGORIA				
	1	2a	2b	3a	3b
Incremento CrU	-	<5	<5	>5	>5
CrU después	<5	5-15	>15	5-15	>15
Estimación de la exposición actual	baja	aceptable		excesiva	
Estimación carga corporal	baja	moderada	elevada	moderada	elevada
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoría 1: Control biológico anual</li> <li>• Categoría 2a: Control biológico semestral</li> <li>• Categoría 2b: Control biológico trimestral</li> <li>• Categoría 3a: Control biológico trimestral</li> <li>• Categoría 3b: Separación fuente de exposición hasta conseguir CrU&lt;15</li> </ul>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de las condiciones de trabajo</li> <li>Control biológico mensual</li> <li>Control de las condiciones de trabajo</li> </ul>					

Adaptado de: ALESSIO, BERLIN, BONI, ROI (1984)

## Bibliografía

(1) ACGIH

**Threshold limit values and Biological exposure indices for 1990-1991**

Cincinnati, 1990

(2) ALESSIO, L., BERLIN, S., BONI, M., ROI, R.

**Industrial Health and Safety: biological Indicators for the assessment of human exposures to industrial chemicals: acrylonitrile, aluminium, chromium, copper, Myrene, xylene, zinc.**

Luxemburg. Comisión of the European Communities, 1984

(3) BERNARD, A., LAUWERYS, R.

**Present Status and Trends in Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals**

JOM, 1986, Vol, 28, (8), 558-562

(4) FRANCHINI, I., MUTTI, A.

**Selected toxicological aspects of Chromium (VI) Compounds**

Sci Total Environ, 1988, Vol 71, 1988, 379-387

(5) INSHT

**Determinación de cromo en orina. Método de cámara de grafito/espectrofotometría de absorción atómica**

ITB/98.90, 1990

(6) KORALLUS, U.

**Biological Activity of Chromium (VI) - Against Chromium (III) - Compounds. New aspects of Biological Monitoring, Chromium Symposium, Industrial Health Fundation Virginia, 1986, Ponencia**

(7) MARQUÉS, F., SANZ, P.,

**Cromo: aspectos clínico-toxicológicos**

INSH. Serie Documentos Técnicos (pendiente de publicación)

(8) MINOIA, C., APOSTOLO, P. BATTAGLIA, A., CATENACCI, G., COTTICA, D., FRANCO, G., et al.

**Schede tossicologiche e analitiche: Cromo e composti**

G. Ital. Med. Lav., 1987, (9), 53-105

(9) PIVET, F.,

**Intéret des dosages de chrome sanguin et urinaire, en tant qu'indices biologiques d'exposition dans la surveillance des sujets exposés professionnellement au chrome.**

**Tesis Doctoral.**

Université René Descartes, París, 1987

(10) RINEHART, W.E., GAD, S.C.,

**Current concepts in Occupational Health: Metals-Chromium**

Am. Ind. Hyg. Assoc. J., VoL 4 7, (11), 1986, 696-699

(11) TURUGUET, D.

**Compostos de Crom Hexavalent i la seva presència a la indústria, Seminari Monogràfic Crom VI, Programa: estudi risc carcinogen ocupacional a Catalunya**

Barcelona, 1991. Ponencia.