

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL CONTROL BIOLÓGICO

Juan Porcel
INSHT

APLICACIONES

- **EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN**
- **RIESGO POTENCIAL PARA LA SALUD**

CONTRAINDICACIONES

- **VALORAR EFECTOS ADVERSOS**
- **DIAGNOSTICAR ENFERMEDADES PROFESIONALES**
- **DEFINIR UNA SITUACIÓN COMO DE RIESGO O NO**

APORTACIONES SUPLEMENTARIAS

- ✓ **ABSORCIÓN POR VÍA DÉRMICA**
- ✓ **CARGA DE TRABAJO EXCESIVA**
- ✓ **EXPOSICIÓN EXTRALABORAL**
- ✓ **EFICACIA DE EPI'S Y MEDIDAS DE CONTROL**

Evaluación Ambiental

Índices de
Intensidad de la exposición



**EXPOSICIÓN
EXTERNA**

VLA

VLB
Modelos
Farmacocinéticos

(a)

(b)

(c)

**DOSIS
INTERNA**

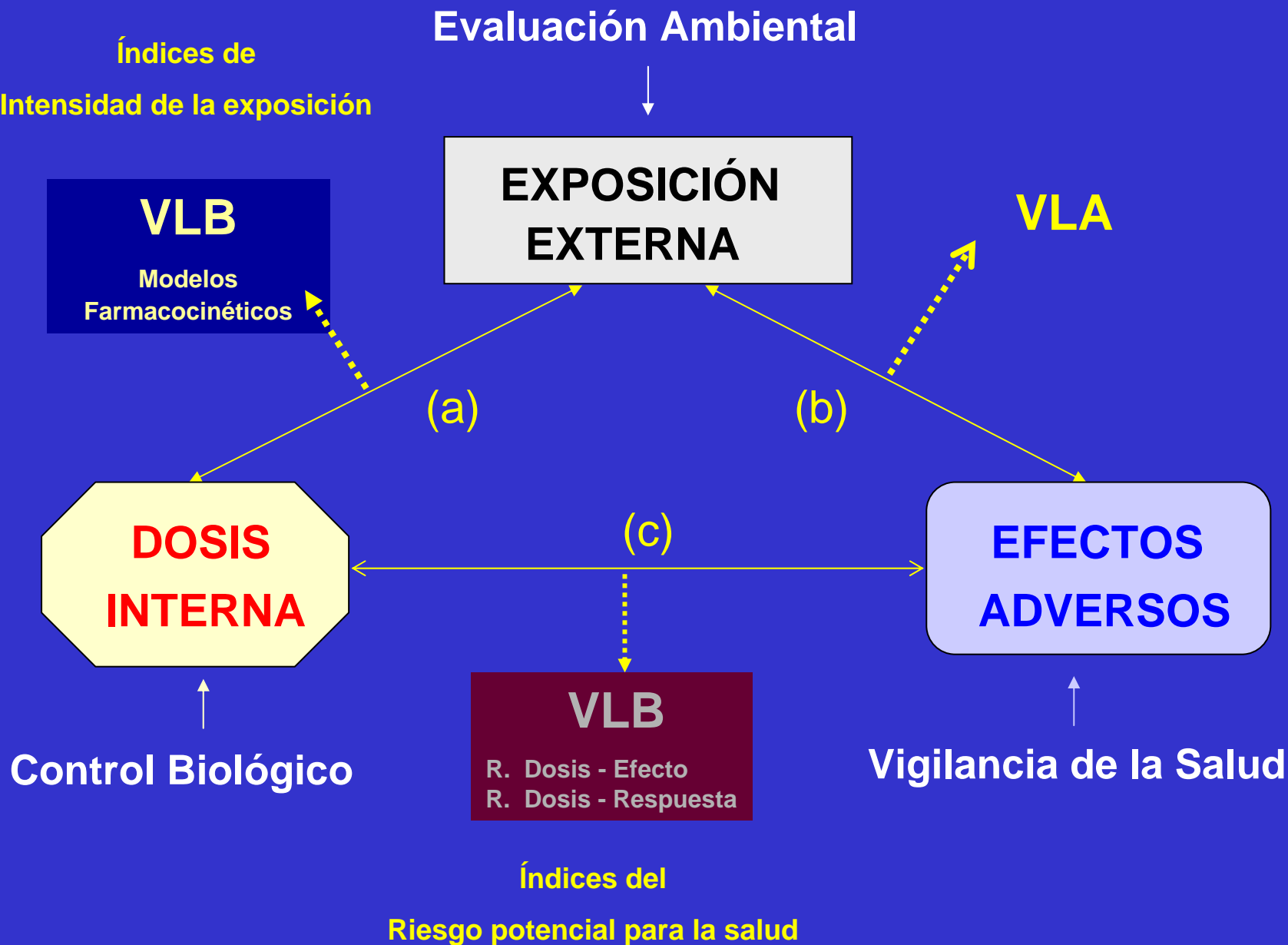
**EFFECTOS
ADVERSOS**

Control Biológico

VLB
R. Dosis - Efecto
R. Dosis - Respuesta

Vigilancia de la Salud

Índices del
Riesgo potencial para la salud



ESTABLECIMIENTO DE LOS VLB

Intensidad de la Exposición (VLA) → Nivel del Indicador Biológico (VLB)

- Derivados y equivalentes biológicos de los VLA
- Modelos farmacocinéticos fisiológicos y estudios de campo

Nivel del Indicador Biológico (VLB) ↔ Efectos para la Salud (EFECTO)

- Fundamentados en criterios de salud
- Estudios de campo y estudios con voluntarios
- Relaciones dosis - efecto y dosis - respuesta, NOAEL

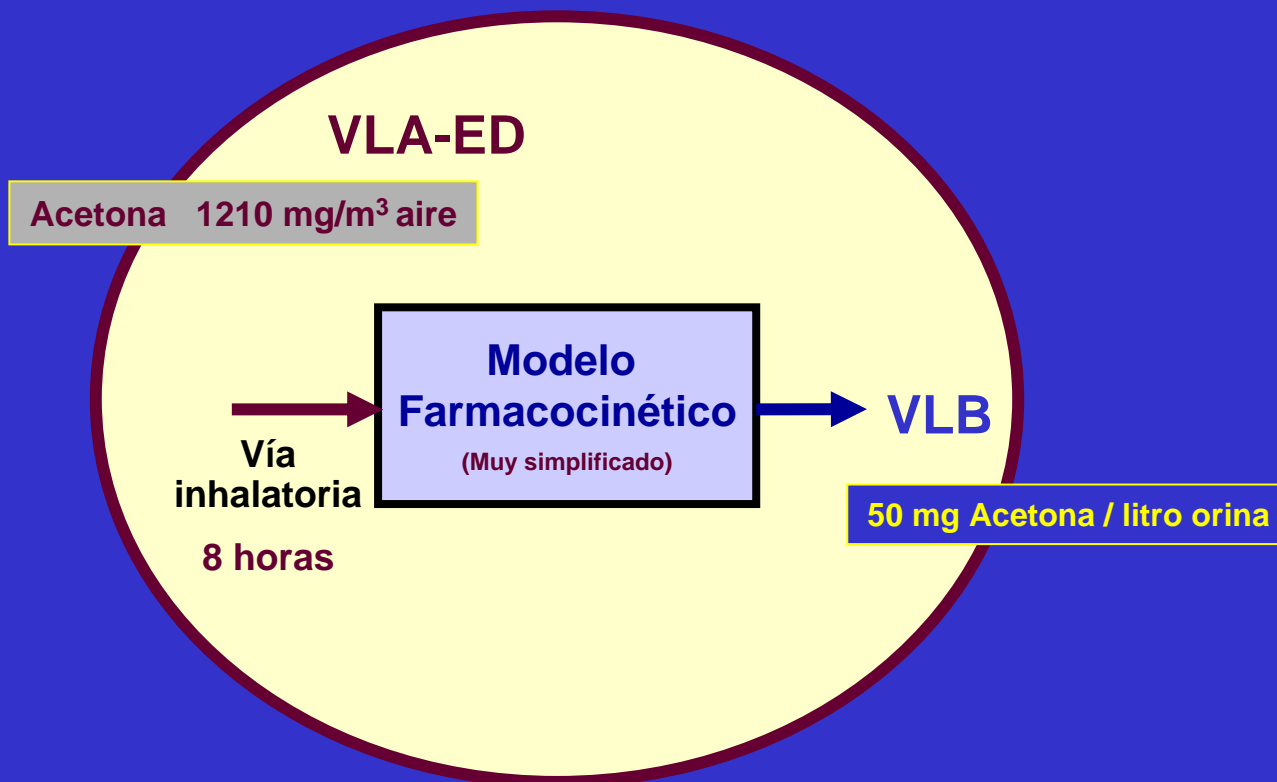
- ❖ VLB basados en la llamada “benchmark dose”, alternativa al NOAEL, y derivada usando un modelo estadístico que recoge todos los datos experimentales disponibles (LIC 95%)
- ❖ VLB basados en “buenas prácticas de trabajo”: principalmente penetración dérmica y sin valor límite fundamentado en criterios de salud (2-cloroanilina)
- ❖ VLB basado en efectos sistémicos y VLA para prevenir efectos locales (no hay correspondencia)

VALORES LÍMITE BIOLÓGICOS

Son los valores de referencia para los indicadores biológicos

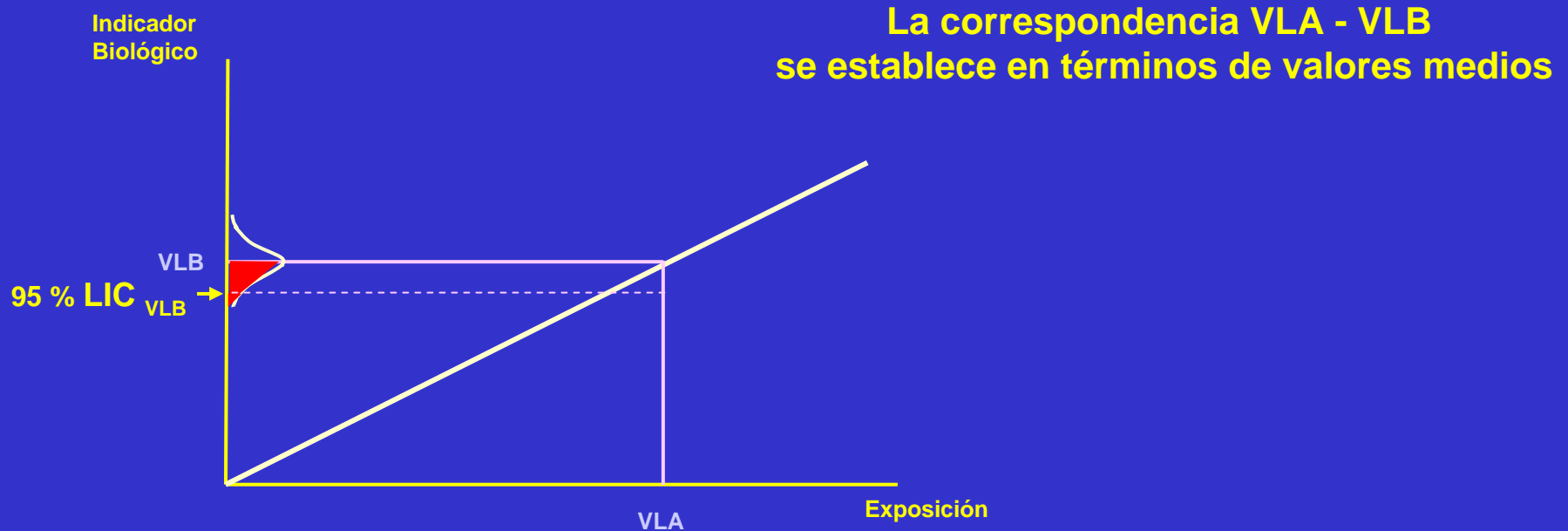
¿ Qué representan ?

Los niveles más probables que alcanzarían los indicadores biológicos en trabajadores sometidos a una exposición global a agentes químicos, equivalente, en términos de dosis absorbida, a una exposición por inhalación al nivel del VLA-ED



DERIVACIÓN VLA → VLB

El VLA protegería aproximadamente al 95 % de los trabajadores expuestos



**“A una concentración ambiental al nivel del VLA...
el 50 % de los expuestos podrían dar resultados biológicos por debajo del VLB”**

**Para un resultado individual, un “nivel de protección equivalente”
al que proporciona el VLA (95%), no lo proporcionaría el VLB si no
el límite inferior de intervalo de confianza, al 95 %, del VLB**

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

INCONSISTENCIA DE LAS COMPARACIONES

$$\frac{\text{VLB}}{\text{VLA-ED}} = \frac{50 \text{ (mg acetona / litro orina)}}{1210 \text{ (mg acetona / m}^3 \text{ aire)}} \approx \frac{\text{Resultado}_{\text{Bio.}} \text{ (mg acetona / litro orina)}}{\text{Resultado}_{\text{Amb.}} \text{ (mg acetona / m}^3 \text{ aire)}}$$

FACTORES

- ✓ **Fluctuaciones en la concentración ambiental** (distribución log-normal)
- ✓ **Momento de la toma de muestra** (cinética del indicador)
- ✓ **Variabilidad individual** (biológica, hábitos y conducta)
- ✓ **Metodología inadecuada** (toma de muestra, análisis, almacenamiento, etc)

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

INCONSISTENCIA DE LAS COMPARACIONES

$$\frac{R_{\text{Biológico}}}{R_{\text{Ambiental}}} \gg 1 \quad \longrightarrow \quad R_{\text{Biológico}} \gg R_{\text{Ambiental}}$$

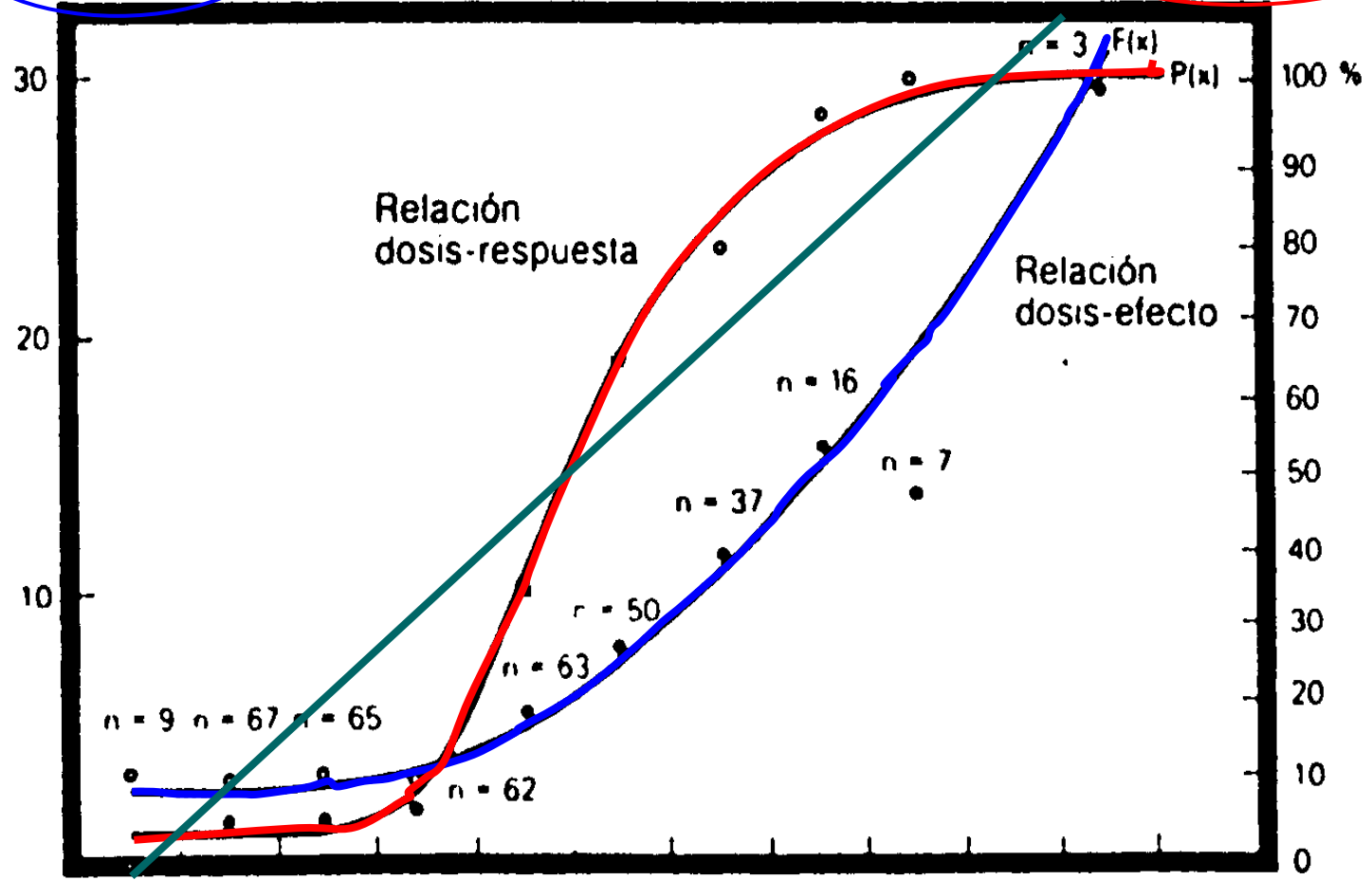
- ✓ **Penetración dérmica significativa y adicional a la inhalatoria**
- ✓ **Carga física de trabajo elevada o excesiva**
- ✓ **Exposición extralaboral adicional**

INDICADOR BIOLÓGICO ↔ EFECTO PARA LA SALUD

Exposición a Plomo

Efecto = ALAU (mg/l)

Respuesta = P (ALAU > 5 mg/l)



Dosis = PbB (µg/dl)

NOAEL

K. Tsuchiya (Enciclopedia OIT, 2ª Ed.)

VARIABILIDAD INDIVIDUAL

Idéntica Exposición Ambiental



INTRA



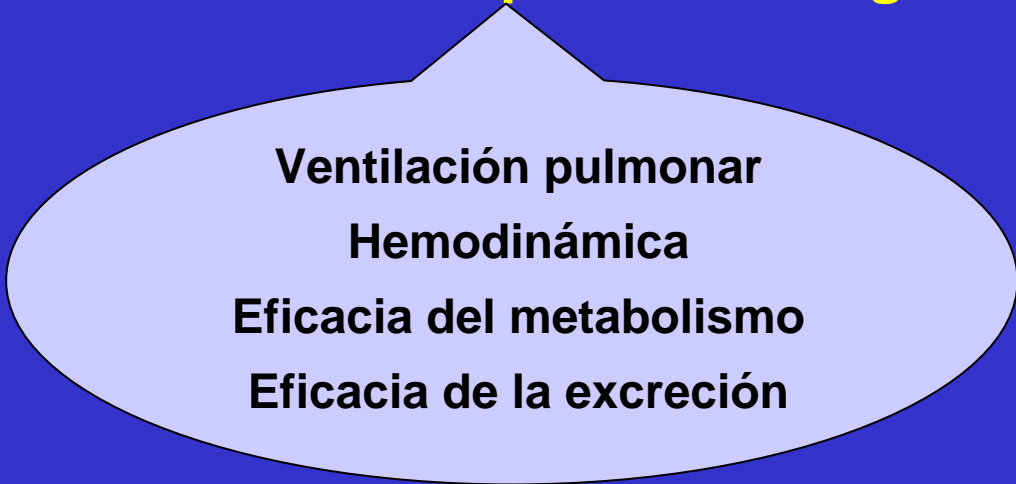
VARIABILIDAD BIOLÓGICA



INTER



Diferente Respuesta Biológica



Diferente Valor del Indicador Biológico

MOMENTO DE LA TOMA DE MUESTRA

VIDA MEDIA (BIOLÓGICA)	ACUMULACIÓN	MOMENTO DEL MUESTREO	CUÁNDO
< 5 horas	NO	Muy Crítico	Antes de la jornada laboral (16 horas sin exposición) Final de la jornada laboral (Tras el cese de la exposición real)
> 5 horas	SI semanal	Crítico	Al comienzo de la semana (2 días sin exposición) Final de la semana laboral (Tras 4 ó 5 días de exposición)
Larga	SI años	No Crítico	Discrecional (Tras un periodo de estabilización)

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

SUPERACIÓN DEL VLB

Resultado Individual $>$ VLB \rightarrow Exposición Excesiva



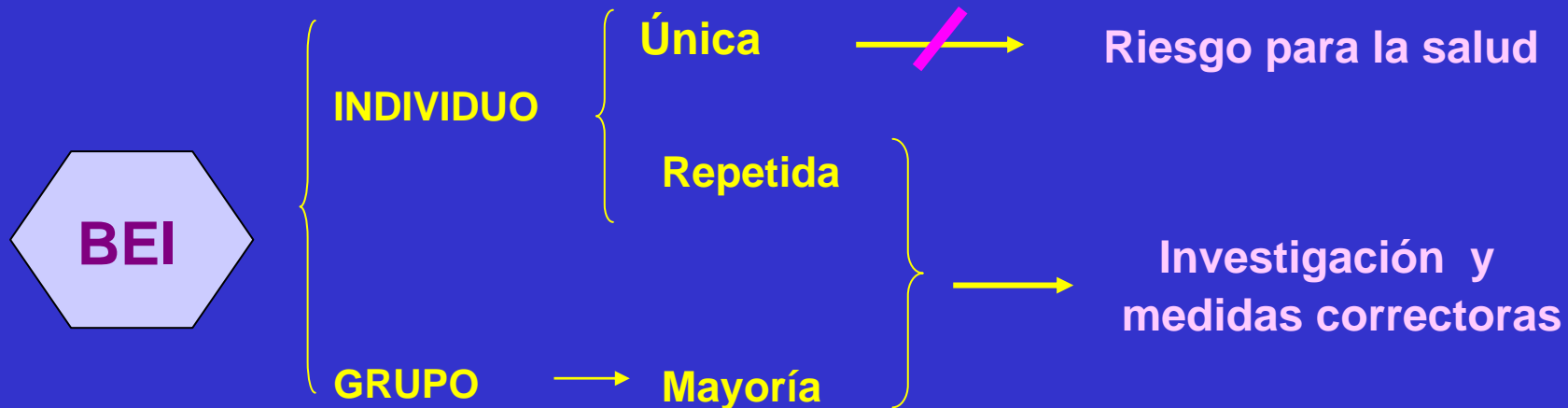
Variabilidad

Biológica y de Conducta

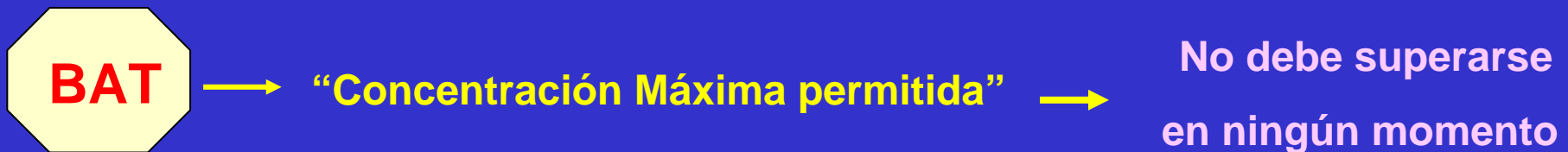
- Investigación (factores causales)
- Adopción de medidas provisionales

DOS FILOSOFÍAS

DOS CONSIDERACIONES



“Nivel más probable que alcanzaría un indicador biológico tras una exposición global, equivalente a una exposición por inhalación del orden del valor límite ambiental”



“Cantidad máxima permisible de una sustancia química o de sus metabolitos o la máxima desviación permisible inducida por dicha sustancia, en humanos expuestos”

DIFERENTE FILOSOFÍA

DIFERENTE PRÁCTICA

Metil etil cetona (2 - Butanona)

Un mismo estudio y los mismos datos experimentales

TLV - TWA = MAK = 200 ppm

BEI

2 mg / litro orina
(final del turno de trabajo)

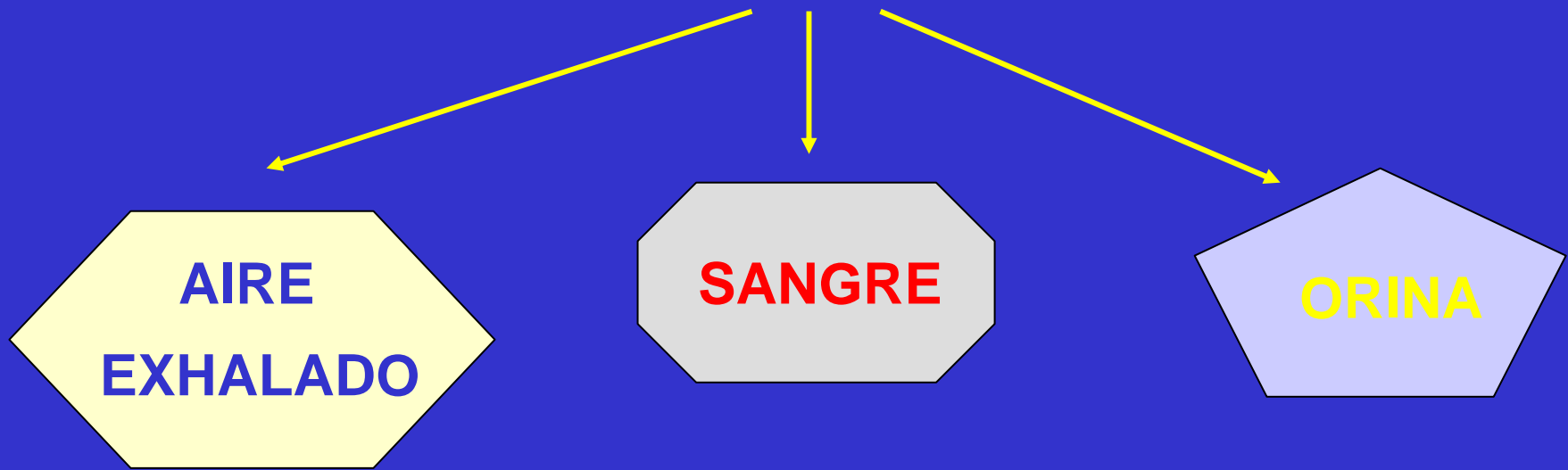
“Valor más probable esperable
tras una exposición al TLV-TWA”

BAT

5 mg / litro orina
(final del turno de trabajo)

“Valor más alto esperable
tras una exposición al MAK”

MEDIOS BIOLÓGICOS



ORINA

17 corregidos con la creatinina
22 sin corrección

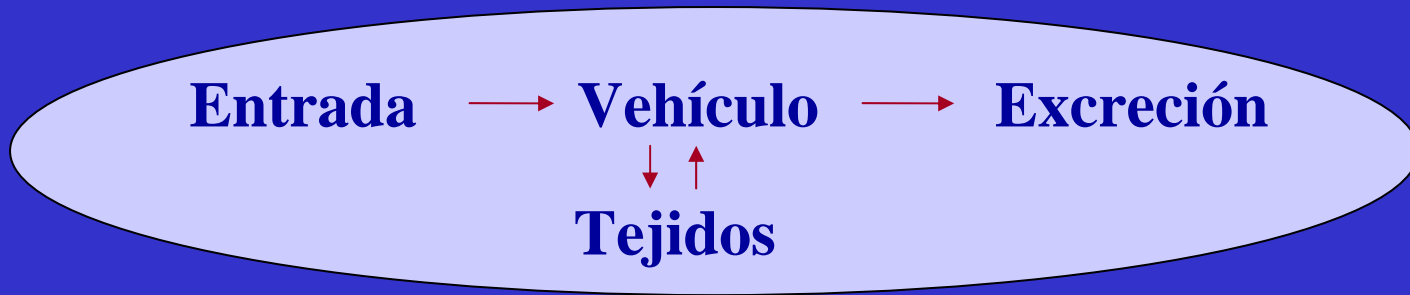
SANGRE

13 en sangre total
2 en eritrocitos (colinesterasa)
1 en plasma (pentaclorofenol)

AIRE EXHALADO

2 (percloroetileno y monóxido de carbono)

LA SANGRE



(capilar) **Arterial** ⇌ **Venosa (VLB)**

↓ ↑ Equilibrio

Exposición

- ✓ **Exposición reciente** (al finalizar la exposición)
- ✓ **Exposición del día precedente** (pasadas 16 horas)
- ✓ **Carga corporal** (compuestos acumulables: Pb, PCBs)

INDICADORES EN SANGRE

- ❖ **Compuestos inorgánicos**
- ❖ **Compuestos orgánicos pobremente metabolizables**
- ❖ **Compuestos volátiles** (Conc. Sangre ↔ Conc. Aire exhalado)

Composición

Plasma + Células

Hematíes
Leucocitos
Plaquetas

+ Sustancias

Macromoléculas
Electrolitos
No-Electrolitos

Colinesterasa → { eritrocito
plasma

Pentaclorofenol → plasma

Benceno → { células
plasma

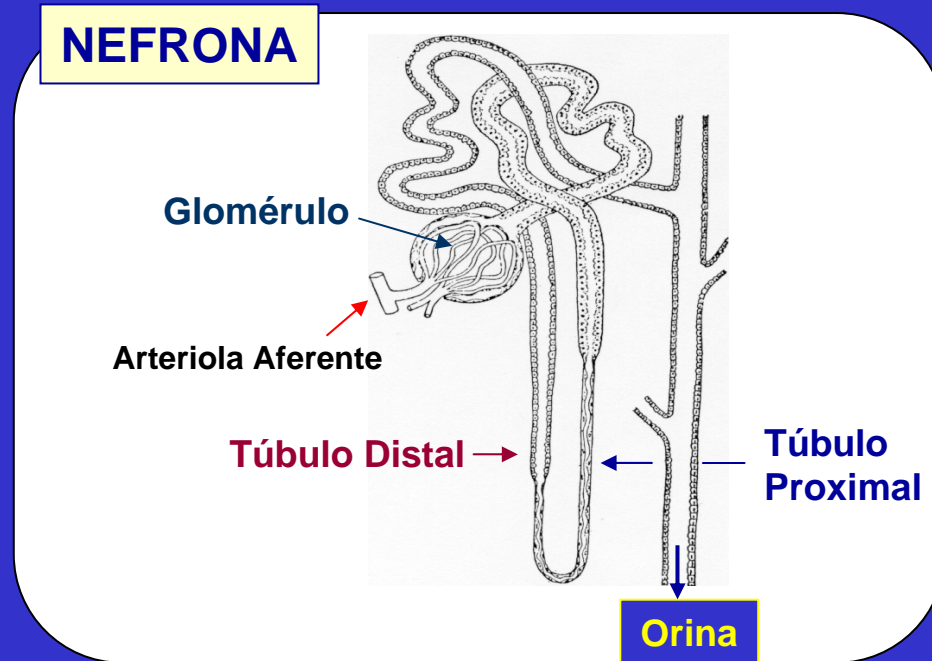
Fenol → plasma

PRECAUCIONES

Conservación
Hemólisis
Anticoagulante adecuado

LA ORINA

- Fluido acuoso (90 - 98 %) con sólidos en disolución
- Eliminación: 1200 ml / día (600 - 2500)



MECANISMOS DE ELIMINACIÓN

- **Filtración glomerular:** ($P_m < 50.000$), electrolitos, metales
- **Secreción tubular pasiva (distal):** cetonas, tolueno, metanol, óxido nitroso
- **Transporte tubular activo (proximal):** mercurio, fenol

INDICADORES EN ORINA

“Reflejan el nivel medio del contaminante en el plasma durante el tiempo que la orina permanece en la vejiga”

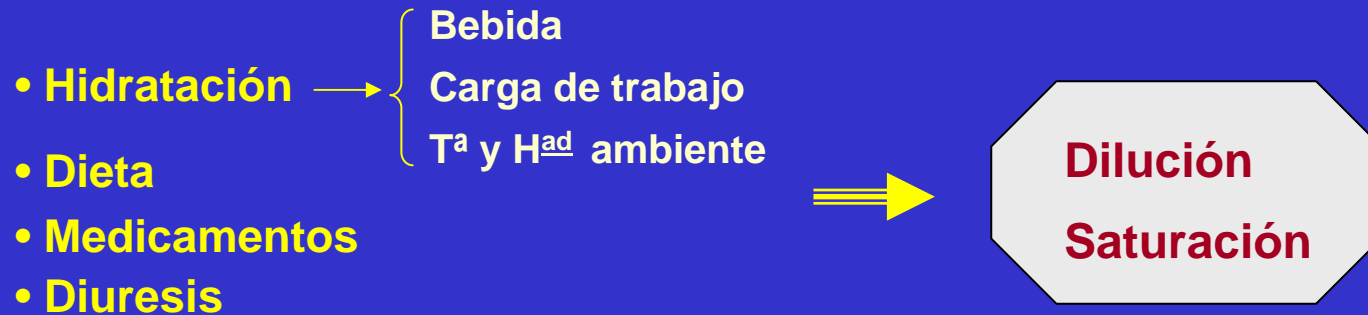
- ❖ **Compuestos y metabolitos hidrofílicos**
- ❖ **Metales**
- ❖ **Disolventes polares (sin metabolizar)**

- ✓ **Acumulación de compuestos en el riñón (Cd y Hg)**
- ✓ **Momento de la toma de muestra (vida media)**
- ✓ **Variabilidad en la producción de orina**

VARIABILIDAD EN LA PRODUCCIÓN DE ORINA

- * Orina de 24 h
- * Orina puntual

Una muestra puntual representa la orina producida durante las 2 - 4 últimas horas y está influida por varios factores:



Corrección de la concentración de analito

Parámetros de referencia

- Sólidos totales (densidad)
- Creatinina**
- Flujo urinario

CORRECCIÓN POR CREATININA

“ Consiste en referir la concentración del contaminante o de sus metabolitos a la concentración de creatinina excretada en la orina ”

CREATININA

- Subproducto del metabolismo muscular
 - Escasamente influida por la variabilidad en la eliminación →
 - Mecanismo de eliminación: filtración glomerular
- Hidratación
Dieta
Diuresis
Flujo urinario

Corrección

$$\frac{C_{\text{analito}} \text{ mg / l}_{\text{orina}}}{C_{\text{creatinina}} \text{ g / l}_{\text{orina}}} = C \text{ mg / g}_{\text{creatinina}}$$

- Se desprecian muestras con concentración de creatinina $< 0,5 \text{ g/l}$ y $> 3,0 \text{ g/l}$
- Solo es aplicable a eliminaciones vía glomérulo, no por difusión o transporte activo

AIRE EXHALADO

Compuestos volátiles: gases y vapores

Excepto

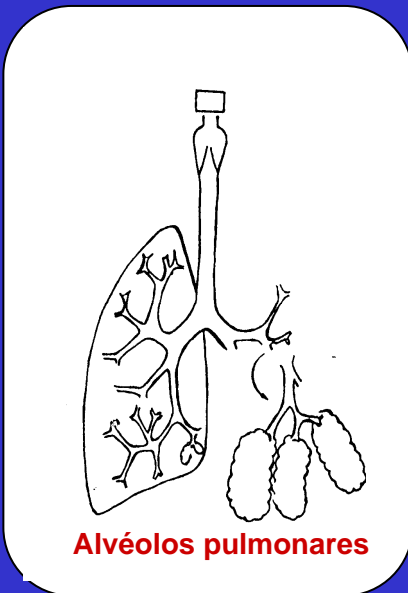
muy solubles en agua: cetonas y alcoholes
reactivos : anilina
fácilmente metabolizables: benceno

$$P_i \text{ (sangre)} \rightleftharpoons P_i \text{ (aire)}$$

Concentración en sangre pulmonar



Concentración en aire alveolar

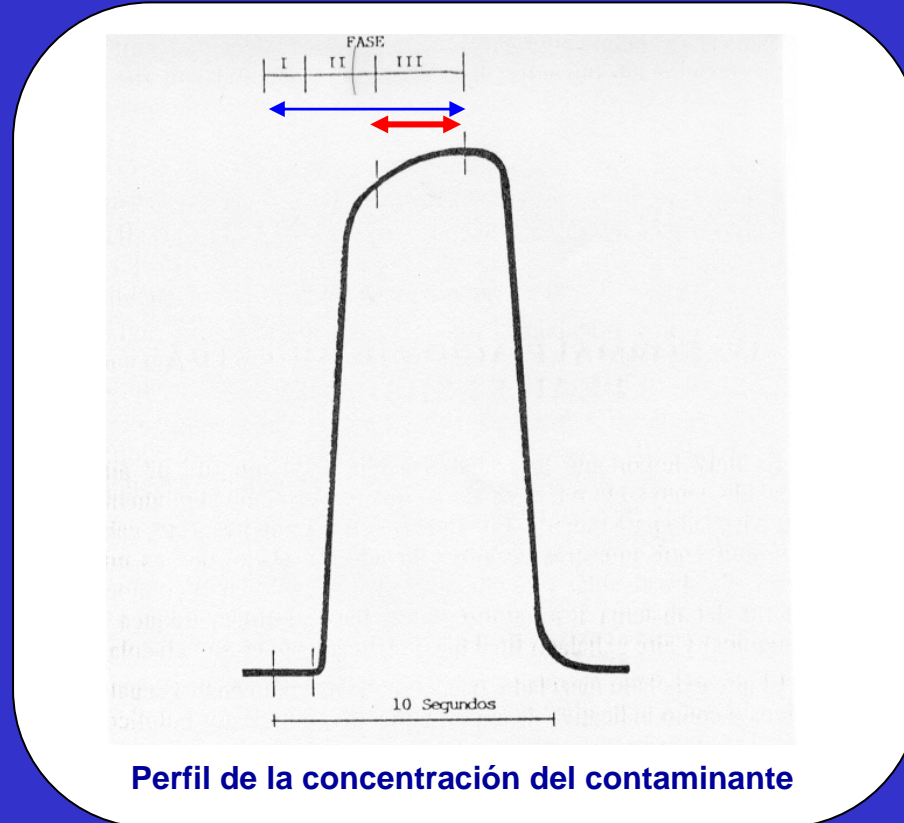


Volumen muerto = 150 ml

• Aire exhalado total 21%

• Aire alveolar { O₂ 14%
CO₂ 5%
Vapor 6,5%

EXHALACIÓN SIMPLE



Fases I + II + III



Aire exhalado mezclado

(aire alveolar + aire del volumen muerto)

Fase III

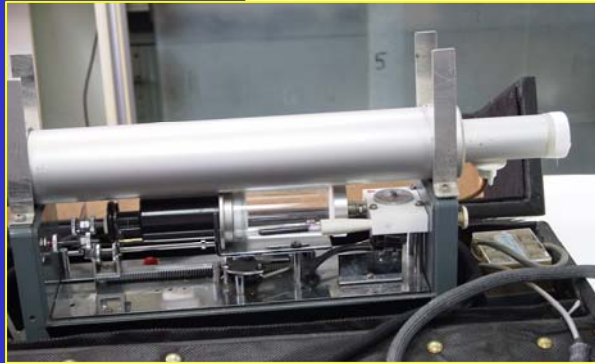


Aire alveolar

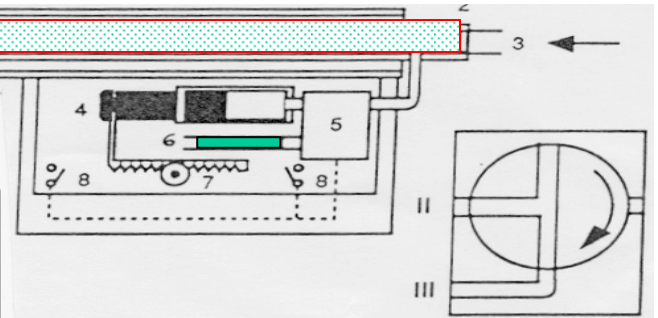
(refleja la concentración en los alvéolos)

TOMA DE MUESTRA DE AIRE EXHALADO

Tubo de Haldane- Priestley - F. Periago



1. Tubo de aluminio calorifugado
2. Válvula antirretroceso
3. Tubo de cartón desechable
4. Jeringa
5. Válvula de tres vías
6. Tubo con absorbente
7. Motor
8. Interruptores de carrera



Sistema Bio VOC



VALORES LÍMITE EN AIRE EXHALADO

ACGIH

Contaminantes con Indicador en aire exhalado / Contaminantes con BEI establecido

1889 - 90

9 / 19

2010

4 / 47

- Monóxido de carbono (valor)
- Percloroetileno (valor)
- Etilbenceno (sq)
- Tricloroetileno (sq)

NOTACIÓN “Vía Dérmica”

“ Advierte de la posibilidad de una contribución significativa a la carga corporal total debida a la absorción cutánea ”

SOSPECHA

- Aparición de efectos sistémicos
- Valores de control biológico excesivos
- DL₅₀ (vía dérmica) bajas (comparativamente)

Penetración percutánea (µg/cm²/h)

$$R_{\text{estimado}} = \frac{C_{\text{sat}}}{15} (0,038 + 0,153P) e^{-0,016Pm}$$

R flujo de penetración percutáneo
C_{sat} solubilidad en agua
P coeficiente de reparto octanol / agua
P_m peso molecular

NOTACIÓN “Vía dérmica”

Criterio ECETOC

Se asigna la notación “Vía dérmica” cuando la cantidad absorbida a través de ambas manos y antebrazos en 1 hora sea mayor que el 10% de la cantidad absorbida por vía pulmonar en una exposición al nivel del valor límite de exposición profesional (LEP*) durante 8 horas.

* LEP (establecido para prevenir efectos sistémicos)

- Area de manos y antebrazos: 2000 cm²
- Volumen de aire inhalado en 8 h: 10 m³
- Fracción de contaminante absorbida: f (0,5 p.d.)
- Tiempo de Inmersión: 1 hora

$$R_{\text{crítico}} = 0,25 \cdot \text{LEP} (\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h})$$

Condición \longrightarrow $R_{\text{(estimado)}} > R_{\text{(crítico)}}$

Si $R > 0,25 \cdot \text{LEP}$ \longrightarrow Notación “Vía dérmica”

CRITERIO ACGIH

Fiserova-Bergerova

Si la cantidad de contaminante absorbido por la vía dérmica excede del 30 % de lo ingresado por la vía inhalatoria en una exposición al nivel del TLV-TWA durante 8 horas, la sustancia tiene suficiente capacidad de penetración como para asignarle la notación "piel"

Asumiendo que el área expuesta corresponde a las manos y asignándoles a éstas un 2 % del total de la superficie corporal, equivalente a 360 cm²

$$R^* = 0,75 \cdot \text{LEP (TLV - TWA)} \quad \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}} \right)$$

$$R > 0,75 \cdot \text{LEP (TLV - TWA)} \quad \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}} \right)$$