



## NTP 147: Valores límite biológicos para el control de exposición a compuestos orgánicos

Biological threshold values for organic compounds exposures monitoring  
Valeurs limites biologiques pour le contrôle d'expositions à substances organiques

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.

### Redactor:

Alicia Huici Montgaud  
Lda. Ciencias biológicas

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA TÉCNICA - BARCELONA

### Objetivo e introducción

El control biológico de trabajadores expuestos a compuestos orgánicos está aún poco desarrollado; faltan todavía datos toxicológicos y epidemiológicos que permitan elaborar normativas precisas en cuanto a la utilización conjunta de límites ambientales y biológicos para evaluar una exposición determinada.

En esta Nota Técnica se recogen las posibilidades actualmente válidas en cuanto a límites biológicos de exposición a compuestos orgánicos.

La exposición a compuestos orgánicos presenta unas características determinadas, puesto que:

- Los compuestos orgánicos suelen ser metabolizables y sus metabolitos, más o menos específicos, aparecen en orina.
- La aparición del metabolito en orina suele ser bastante rápida y durante un corto y determinado período de tiempo después de la exposición.
  - a. Suelen admitir un control biológico, siempre que los tiempos de muestreo estén muy bien controlados.
  - b. Los metabolitos en orina suelen constituir indicadores bien correlacionados con la exposición, pero a veces poco específicos (puesto que más de un compuesto puede dar lugar a un mismo metabolito).
  - c. Las vidas medias de los compuestos orgánicos suelen ser cortas, por lo que rara vez tienen significado los indicadores de carga corporal.
  - d. La volatilidad de este tipo de compuestos permite a menudo utilizar un indicador muy útil, tanto desde el punto de vista práctico, como desde el punto de vista interpretativo: la concentración de contaminante contenido en el aire exhalado por el trabajador. Esta medida presenta la ventaja, frente a la medición ambiental, de tener en cuenta la tasa respiratoria del individuo expuesto en concreto, y la evolución de dichas concentraciones dependiendo de las condiciones ambientales y de los movimientos del trabajador en el ambiente contaminado. El muestreo es ventajoso también frente a la toma de muestras de sangre en orina: el trabajador debe soplar en una bolsa de plástico, que puede ser transportada directamente al laboratorio o ser transferida previamente a un soporte menos voluminoso (tubo de adsorbente sólido).
  - e. La frecuente absorción dérmica de este tipo de sustancias da un interés especial al control biológico de las mismas.

### Comentarios a las tablas

#### 1ª columna: Contaminante

Compuestos orgánicos más frecuentes en exposiciones laborales, de los que se conoce la evolución metabólica y sus efectos.

#### 2ª columna: Indicadores Biológicos

Indicadores de dosis y de efecto conocidos; en los primeros se señala el tipo de exposición al que se refiere el indicador.

En la interpretación de valores límite de exposición a compuestos orgánicos el tiempo de exposición y el de determinación son decisivos.

#### 3ª columna: Valores normales

Valores normales, entendiendo como tales las concentraciones de contaminantes 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).

Los compuestos orgánicos utilizados en la industria suelen ser sustancias extrañas al organismo, por lo que los valores normales acostumbran a ser 0, es decir, no aparecen naturalmente en los fluidos biológicos.

#### 4ª columna: BTL

Selección de diferentes propuestas bibliográficas de valores límite biológicos (Biological Threshold Limits) útiles como referencia en la determinación de exposiciones de grupos de trabajadores a los compuestos orgánicos listados.

Según la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 1984-85), la introducción de estos valores límite (que define como BEI<sub>s</sub>: Biological Exposure índices) supone avanzar en la evolución del concepto de TLV.

Estos valores (BTL<sub>s</sub> o BEI<sub>s</sub>) pueden ser utilizados también desde el punto de vista de la vigilancia médica para seleccionar individuos que requieran una especial atención en relación a su lugar de trabajo y sus hábitos en el mismo.

Las unidades utilizadas en cada caso corresponden a las suministradas por el autor. Los valores referidos a excreción de creatinina, con concentraciones  $\leq 0,5 \text{ g} / 1$  ó  $\geq 3 \text{ g/l}$ , no pueden ser tomadas en cuenta.

En la valoración de colectivos, éstos tienen que ser homogéneos en cuanto a exposición y deben ser considerados además factores capaces de influir en los niveles de contaminante a controlar (sexo, edad, actividad metabólica, tipo de dieta, hábitos de fumar, etc.).

La utilización de estos valores debe ser considerada siempre como una guía o complemento de la actividad preventiva, pero nunca como la imposición de fronteras estrictas predictivas de "seguridad".

Cuando se conoce el posible indicador biológico, pero no se tienen datos cuantitativos fiables, se ha colocado un guión en vez del valor aproximado correspondiente.

**5ª columna: Observaciones**

Observaciones en cuanto a:

**Contaminante:** Entrada significativa por vía dérmica, que se señala con la letra "D". La letra "R" indica que el contaminante fue revisado en 1984 por las Comunidades Europeas; las letras A1a, A1b y A2 corresponden a los símbolos de la ACGIH para sustancias cancerígenas.

**Indicadores biológicos:** Si son inespecíficos, se señala con la letra "T"; se añade el momento de la toma de muestra (especialmente importante de observar, si el espécimen es aire exhalado) y los comentarios necesarios acerca de correlaciones aún no definitivamente aceptadas.

**Valores normales:** Especificación de poblaciones a las que se refieren los valores normales (p. ej. población no fumadora: NF) o de problemas metabólicos o hábitos que puedan interferir en los valores normales (p. ej.: uso de ciertas cremas).

**BTL<sub>s</sub>:** Si el límite biológico sólo es válido cuando se aplica a un grupo, existiendo diferencias individuales significativas, se utiliza la letra "G". Los valores que aparecen en negrita, corresponden a límites recomendados por la ACGIH en su catálogo de 1984-85.

En las columnas 3, 4 y 5 se incluyen las referencias bibliográficas correspondientes y relacionadas a continuación.

Contaminante	Indicadores Biológicos	V.N.	BTL	Observaciones
ACETONA	DOSIS (EXPOSICIÓN): Acetona/aire exhalado Acetona/sangre Acetona/orina	1,3 mg/l (11) 1,4 mg/l (11)	0,12 mg/l (1) 50 mg/l (1) 100 mg/l (1)	Medido al final de la jornada laboral. Medido al final de la jornada laboral. Medido al final de la jornada laboral, pero medir también antes de la jornada laboral para descartar acetona del metabolismo endógeno.
ACRILONITRIL	DOSIS (EXPOSICIÓN AGUDA): CN <sup>-</sup> y CSN <sup>-</sup> / aire exhalado (1) CN <sup>-</sup> y CSN <sup>-</sup> / sangre (1) CN <sup>-</sup> y CSN <sup>-</sup> / orina (1)	— — —	— — —	D,A2  Sólo para exposiciones masivas. Según (3), a una concentración ambiental media correspondiente al TLV se obtienen excreciones medias de 360 µl acrilonitrilo/l y 11,4 mg tiocianato/l.
ANILINA	DOSIS (EXPOSICIÓN): p-aminofenol/orina  EFECTO: metahemoglobina	4-8 mg/l (1) 0 (3)  1,1% ± 0,81 (1) 1% (3) 1-2% (17)	10 mg/l (1) —  — — 5% (3)	D  Valor grupal, poco fiable para individuos, para los que se considera 50 mg/l (equivalente a 10% metemoglobina), indicador de exposición peligrosa. Las sustancias con actividad microsómica interfieren en el metabolismo de las anilinas.
BENCENO	DOSIS (EXPOSICIÓN 10 ppm X h): fenol/orina  DOSIS (EXPOSICIÓN 10 ppm X h): fenoles totales/orina  -benceno/aire exhalado  benceno/sangre	10-20 mg/24 h (4)  20 mg/l  — 0	—  45-50 mg/l (1) 75 mg/l (2)  0,12 ppm —	A2  Diferencia entre la concentración al inicio y al final de la jornada laboral. Ventaja en cuanto a sensibilidad y eliminación de interferencias personales.  G. Medidas al final de la jornada laboral.  Como media individual, se consideran los valores ≥ 20 mg/l INDICADORES DE EXPOSICIÓN.
CLOROFORMO	DOSIS (EXPOSICIÓN AGUDA): Cloroformo/sangre Cloroformo/aire exhalado	0 (3) 0 (3)	— —	Atención a posibles interferencias como aplicación de cremas conteniendo fenol, exposición a fenol, ingestión de fenilsalicilato, etc.  Medido 16 horas después del cese de la exposición (valor tentativo propuesto por la CEE, correspondiente a 8 h de exposición a 10 ppm).  Sigue la misma cinética que el indicador anterior, sin presentar ninguna ventaja frente a él.
CLORURO DE METILENO (diclorometano)	DOSIS (EXPOSICIÓN PREVIA): diclorometano/aire exhalado  EFECTO: -CO/aire exhalado -HbCO/sangre	0  — — 1% (3)	—  — — 2-3% (5) 1% (5) 3% (3)	R,A2  Datos epidemiológicos referentes sólo a pacientes anestesiados, no a trabajadores expuestos.  R  Valor poco fiable por los pocos datos suministrados al respecto. G. 1-2 horas después de la exposición. La serie de valores medidos a lo largo de unas horas aumenta mucho el valor predictivo del test, pudiendo constituir un indicador válido de entrada individual. Medido 2 o 16 horas después del cese de la exposición. Medido 2 horas después del cese de la exposición. 16 horas después del cese de la exposición. NF.
CLORURO DE VINILO (VCM) (monómero)	DOSIS (EXPOSICIÓN): VCM/aire exhalado	0	—	R,A1a  Se recomienda que no haya la posibilidad de inhalar VCM.
DIMETILACETAMIDA	DOSIS (EXPOSICIÓN): Monometilacetamida/orina	—	—	Observaciones D  No existen suficientes datos para su valoración.
DIMETILFORMAMIDA	DOSIS (EXPOSICIÓN): dimetilformamida/aire exhalado n-metilformamida/orina	0	30 (3) 100 mg/g creat. 12-15 mg/24 horas	D  Medido al final de la jornada. Labor G. Aumento de alteraciones cromosómicas en personal expuesto.
DINITRO, ORTO, CRESOL (herbicida)	DOSIS (EXPOSICIÓN): dinitroortocresol/sangre	0 (3)	20 mg/100 ml (3)	D  10 mg/l: Nivel de corrección. 20 mg/l: Separación lugar de trabajo.
DISULFURO DE CARBONO	DOSIS (EXPOSICIÓN): Test del alituro de sodio/orina (4) (3) (1) Compuestos disulfurados/orina (3) (después de 5 h. de suministrar 0,5 g. v.o. de DISULFIRAM).	≥ 6,5 (4) (índice Vasak)	6,5 (4) (índice Vasak)	D  Índice de Vasak influenciado por la dieta. CS <sub>2</sub> / sangre y CS <sub>3</sub> / orina no se correlacionan con el CS <sub>2</sub> / aire.

Cambios electroencefalográficos a partir de 1,2 g/l.

I

ESTIRENO, monómero	DOSIS (EXPOSICIÓN RECIENTE):		
	Acido mandélico/orina (MA/O)	0 (1) 5 mg/l (2)	2 g/l (3) 1 g/l (2) (8) 0,5 g/g creat (8)
	(EXPOSICIÓN CRÓNICA): Acido fenilglicólico/orina (PGA/O)	0	350 mg/g creat (3)
	(EXPOSICIÓN ACTUAL): Estireno/aire exhalado mixto Estireno/aire exhalado mixto Estireno/sangre venosa	— — —	250 mg/l (8) 240 mg/g creat (8) 40 ppb (8) 18 ppm (8) 0,02 mg/l (8) 0,55 mg/l (8)

Medido justo después de la exposición. Indicador muy sensible.  
Final de la jornada laboral. G  
Final de la jornada laboral. G

I.

Al final de la exposición; muy sensible.

G.

La vida media del PGA es mayor que la del MA, por lo que es más recomendable para acumulación del estireno a largo plazo.  
Medido antes de la jornada laboral.  
Medido antes de la jornada laboral.  
Disminuye rápidamente al cesar la exposición.  
Antes de la jornada laboral.  
Después de la jornada laboral.  
Medido durante las 2 últimas horas de exposición.  
Al final de la semana de exposición.  
I.G.  
No existen suficientes datos para fijar un BTL.  
Indicador específico.

**Observaciones**

D

Contaminante	Indicadores Biológicos	V.N.	BTL
FENOL	DOSIS (EXPOSICIÓN): Fenol/orina	≤ 20 mg/g creat	300 mg/g creat
FORMALDEHIDO	DOSIS (EXPOSICIÓN): Formaldehído/sangre (2) Formaldehído/orina (2) Acido fórmico/sangre (1) Acido fórmico/orina (1)	— — — —	— — — —
n-HEPTANO	DOSIS (EXPOSICIÓN): n-Heptano/sangre	0 (3)	—
n-HEXANO	DOSIS (EXPOSICIÓN): n-Hexano/aire exhalado. n-Hexano/sangre	0 (3) 0 (3)	— (1) — (1)
ISOPROPILBENCENO (CUMENO)	DOSIS (EXPOSICIÓN): Dimetilfenilcarbinol/orina 2-Isopropilpropanol/orina Cumeno/aire exhalado Cumeno/sangre	0 (1) 0 (3) 0 (3) 0 (3)	σ: 15 mg/h (1) σ: 10 mg/h 200 mg/g creat (3) —
METANOL	DOSIS (EXPOSICIÓN): Metanol/orina	0 (3)	5 mg/g creat (3)
METIL-N-BUTILCETONA	DOSIS (EXPOSICIÓN): 2,5-hexanodiona/suero	0 (1)	—
MONOXIDO DE CARBONO	DOSIS (EXPOSICIÓN): Monóxido de carbono/aire exhalado terminal EFECTO: Carboxihemoglobina/sangre	— 1% (3)	40 ppm (8) 8% (8) 5% (3)
NITROBENCENO	DOSIS (EXPOSICIÓN): p-NITROFENOL/orina EFECTO: METAHEMOGLOBINA/sangre	0 (3) ≤ 1% (3)	5 mg/g creat (3) 5% (3)

Indicador poco significativo en empleados sometidos a exposiciones intermitentes.

A2 (propuesta)

Realizar también un análisis previo a la exposición para descartar el ácido fórmico endógeno.

Los indicadores sugeridos hasta ahora no son válidos.

Las exposiciones a mezclas de alcanos pueden producir sinergismo de efectos.

D

Durante las 2 últimas horas de exposición.

D

Al TLV se detecta el metabolito en suero, pero no en orina.

I.N.F.  
Al final de la jornada laboral.

I.N.F.  
Al final de la jornada laboral.

Para población no fumadora.

D

**Observaciones**

Características irritantes y alergizantes.

Contaminante	Indicadores Biológicos	V.N.	BTL
PENTACLOROFENOL	DOSIS (EXPOSICIÓN): Pentaclorofenol/orina	0 (3)	3 mg/g creat (3)
PERCLORETILENO (TETRACLORETILENO)	DOSIS (EXPOSICIÓN durante semanas precedentes): Tetracloretileno/aire exhalado (TCE/aire exhalado) (Exposición durante la semana precedente): (1) Tricloracético/sangre Tricloracético/orina	0 (3) 0 0	6 ppm (3) — —

R

18 horas después del cese de la exposición.  
No existen suficientes experiencias para poder señalar valores límite.

I.

La CEE da las siguientes correlaciones orientativas:

En condiciones del TWA (84-85):

10-15 ppm.

4 ppm.

2 ppm. de TCE / aire exhalado se encuentran a las 1-2 horas, 16-20 horas, 60-64 horas del cese de la exposición, respectivamente.

Test propuesto debido a la metabolización de los ditiocarbamatos a CS<sub>2</sub>.

I.

PESTICIDAS DITIOCARBAMADOS (Nabam, Ziram, Ferbam, Zineb, Maneb, Vspem)	(Test del nitrato de iodo) (1)	—	—
PESTICIDAS ORGANOCLORADOS DDT (Diclorodifeniltricloroetano)	DOSIS (EXPOSICIÓN): DDT/orina DDT + ODE/sangre DDA/orina	0 (3) 0 (3) 0 (3)	20-50 µg/100 ml (3)
Dieldrin	Dieldrin/sangre	0 (3)	15 µg/100 ml (3)
Lindano	Lindano/sangre	0	2 µg/100 ml (3)
Endrin	Endrin/sangre	0	5 µg/100 ml (3)
Hexaclorobenceno	2,4,5 Triclorofenol/orina Pentaclorofenol/orina	0 0	— —
Pentaclorofenol	Pentaclorofenol/orina	0	3 mg/g creat (3)
Derivados del ácido clorofenoisocético (2,4-D, 2,4,5-T, MCPA)	Acido 2,4-Diclorofenoisocético/orina (2,4-D/orina) Acido 2,4,5-Triclorofenoisocético/orina (2,4,5-tr/orina) Acido 2-metil-4-clorofenoisocético/orina (MCPA/orina)	0 0 0	— — —
PESTICIDAS ORGANOFOSFORADOS	EFECTO: Inhibición de colinesterasa/eritrocitos (1)		
PARATHION	DOSIS (EXPOSICIÓN): 4-nitrofenol/orina dialquiltiofosfato/orina	0 —	100 g/g creat (3) —

Nivel que requiere vigilancia médica e higiénica:

30% del nivel al inicio de la exposición.

50% del nivel de la población general.

A partir de estos niveles se requiere alejamiento del foco y modificaciones técnicas.

D

I

Contaminante	Indicadores Biológicos	V.N.	BTL	Observaciones
TETRAFLORURO DE CARBONO	DOSIS (EXPOSICIÓN): Cl <sub>4</sub> /aire exhalado (3) (5)	0 (2)		R.D. A2 Indicador con posibilidades, pero aún poco experimentado. Posibilidad práctica más remota, necesidad de técnica más sensible.
TOLUENO	DOSIS (Exposición jornada precedente): Acido hipúrico/orina  Tolueno/sangre venosa  (Exposición jornada en curso): Tolueno/aire exhalado terminal	≤ 1.4 g/l (2) ≤ 1.5 g/g creat (3) ≤ 1.6 g/l (1)  0 (3)  0 (3)	2.5 g/g creat (3) (8) 2 g/l (5) 5 g/l (10) 2.8 g/l (1)  3 mg/min (8)  1.0 mg/l (8)  20 ppm (8)	R G. Final jornada laboral. Buena especificidad, pero baja sensibilidad. Indicador de absorción inaceptable. Corregidos a d = 1.024 G. Determinaciones individuales calculando la diferencia entre antes y después de la jornada. Durante las 4 últimas horas de la jornada. G Al final de la jornada. Test confirmativo. A las 16 h. del cese ya no existe correlación con la entrada de tolueno de la jornada precedente. Test confirmativo. Durante la jornada laboral. A las 16 h. del cese ya no existe correlación con la entrada de tolueno de la jornada precedente.
1,1,1, TRICLOROETANO (Metilcloroformo)	DOSIS (EXPOSICIÓN SEMANAL): 1,1,1 Tricloroetano/aire exhalado (1)  (EXPOSICIÓN RECIENTE): Tricloroetano/orina (1) Acido tricloroacético/orina (1) Compuestos triclorados/orina (1) Tricloroetano/ Tricloroacético/orina (3) 1,1,1 Tricloroetano/sangre (3)	0 (3)  — — — 0 (3) 0 (3)	—  — I — I — I — I	R Se observa una moderada acumulación, por lo que la determinación debe realizarse al final de la última jornada semanal. No existe suficiente información para el establecimiento de BTL's válidos, aunque los datos disponibles muestran una correlación entre las concentraciones de estos metabolitos urinarios y la intensidad y duración de la exposición.
TRICLOROETILENO	DOSIS: Acido tricloroacético/orina Acido tricloroacético Tricloroetano/orina  Tricloroetano/ libre/sangre Tricloroetano/aire exhalado terminal	— — 0 (3) — — I	100 mg/l (8) 320 mg/g creat (8) 300 mg/l (8) 250 mg/g creat (3)  4 mg/l (8) 2-3 mg/l (3) 0.3-0.8 ppm (3) 0.5 ppm (8)	R G; al final de la semana laboral. I. G; I; al final de la última jornada de la semana laboral. I; al final de la última jornada de la semana laboral. 18 horas después del cese de la exposición. Antes de la última jornada laboral de la semana. Test confirmativo. La ingestión de alcohol aumenta la eliminación de TRI. Parámetro generalmente menor en mujeres que en hombres.
TRICRESILFOSFATO (TCP)	DOSIS: Inhibición colinesterasa		≤ 30% (1) ≤ 50% (1)	D I Medido después de la exposición y respecto al nivel antes de la misma. Respecto a la población general.
2,4,5, TRINITROTOLUENO	EFECTO: Metahemoglobina/sangre (1)	1.10 ± 0.1% (1)	—	D I Medido al final de la jornada laboral.
XILENOS	DOSIS (EXPOSICIÓN): Acidos metilhipúricos/orina  Xilenos/sangre (3) Xilenos/aire exhalado terminal (3)	— 0 (3) 0 (3) 0 (3)	1.5 g/g creat (8) 2 mg/min (8) 2 g/g creat (5)  — —	Medido al final de la jornada laboral. Determinación durante las 4 últimas horas de exposición. Indicadores no representativos de índices de exposición y sin ventajas frente a la excreción de metilhipúricos.

## Bibliografía

- (1) CEC  
**Occupational Health Guidelines for Chemical Risk, EUR 8513**  
Luxembourg, Office for Official Pub. of the E.C., 1983
- (2) BASELT, R.  
**Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals**  
Davis, Biomedical Publications, 1980
- (3) LAUWERYS, R.  
**Toxicologie Industrielle et intoxications professionnelles**  
Paris, Ed. Masson, 1982
- (4) WEIL, E.  
**Elements de toxicologie industrielle**  
Paris, Ed. Masson, 1975
- (5) CEC  
**Human biological monitoring of industrial chemicals series EUR 8476 EN**  
Luxembourg, Office for Official Pub. of the E.C., 1983
- (6) STEWART, R.D.; HAKE, C.L.; WU, A.  
**Use for breath analysis to monitor methylene chlorido exposure**  
Scand J. Work Environm. Hlth. 2, 57, 1976
- (7) OMS  
**Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents, TRS 664**  
Geneva, 1981
- (8) ACGIH  
**TLV's: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Work Environment and Biological Exposure Indices with Intended Changes for 1984-85**  
ISBN: 0-936712-54-6, 1984
- (9) DI VICENZO, G.D.; HAMILTON, M.L.; KAPLAN, C.J. et al.  
**Studies on the respiratory uptake and excretion and the skin absorption of methyl-n-butyl ketone in humans and dogs**  
Tox. Appl. Pharm. 44 : 593, 1978
- (10) ACGIH  
**Am. Conf. Ind. Hyg., Vol 11 (1984)**
- (11) LAUWERYS, R.  
**Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring**  
Davis Biomedical Pub., 1983