

27

Director del capítulo
Robert Lauwerys

Sumario

Principios generales <i>Vito Foà y Lorenzo Alessio</i>	27.2
Garantía de calidad <i>David Gompertz</i>	27.6
Metales y compuestos organometálicos <i>P. Hoet y Robert Lauwerys</i>	27.8
Disolventes orgánicos <i>Masayuki Ikeda</i>	27.13
Sustancias químicas genotóxicas <i>Marja Sorsa</i>	27.15
Pesticidas <i>Marco Maroni y Adalberto Ferioli</i>	27.20

● PRINCIPIOS GENERALES

Vito Foà y Lorenzo Alessio

Conceptos básicos y definiciones

En el lugar de trabajo, los métodos de higiene industrial sólo permiten determinar y controlar las sustancias químicas aerotransportadas, mientras que otros aspectos de los problemas causados por posibles agentes ambientales nocivos para los trabajadores, como la absorción cutánea, la ingestión y la exposición no relacionada con el trabajo, permanecen sin detectar y, por tanto, incontrolados. El control biológico ayuda a llenar esta laguna.

El control biológico se definió en 1980 en un seminario, patrocinado conjuntamente por la Comunidad Económica Europea (CEE), el National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH y la Occupational Safety and Health Association, OSHA (Berlín, Yodaiken y Henman 1984) y celebrado en Luxemburgo, como la "determinación y evaluación de los agentes o de sus metabolitos presentes en tejidos, secreciones, excretas, aire espirado o cualquier combinación de los mismos con objeto de evaluar la exposición y el riesgo para la salud en comparación con una referencia adecuada". Se trata de una actividad repetitiva, regular y preventiva destinada a la adopción, en caso necesario, de medidas correctoras; no se debe confundir con los métodos diagnósticos.

El control biológico es una de las tres herramientas importantes para la prevención de enfermedades debidas a agentes tóxicos en el medio ambiente general o en el medio ambiente de trabajo, siendo las otras dos el control ambiental y la vigilancia de la salud.

La secuencia en el posible desarrollo de estas enfermedades se puede representar esquemáticamente de la forma siguiente: exposición al agente químico —dosis interna— efecto bioquímico o celular (reversible) —efectos sobre la salud— enfermedad. Las relaciones entre control ambiental, control biológico, control de la exposición y vigilancia de la salud se muestran en la Figura 27.1.

Cuando una sustancia tóxica (una sustancia química industrial, por ejemplo) está presente en el ambiente de trabajo, contamina el aire, el agua, los alimentos o las superficies en contacto con la piel; la cantidad de agente tóxico en estos medios se evalúa mediante el control ambiental.

Como consecuencia de la absorción, distribución, metabolismo y excreción, una cierta *dosis interna* del agente tóxico (la cantidad neta de un contaminante absorbida o que pasa a través del organismo en un intervalo de tiempo específico) pasa al organismo y puede detectarse en los fluidos corporales. Como consecuencia de su interacción con un receptor situado en el *órgano crítico* (el órgano que, en condiciones específicas de exposición, muestra el efecto adverso primero o más importante), se producen acontecimientos bioquímicos y celulares. Tanto la dosis interna como los acontecimientos bioquímicos y celulares desencadenados se pueden determinar mediante el control biológico.

La *vigilancia de la salud* fue definida en el citado seminario de la CEE/NIOSH/OSHA de 1980 como "la exploración médico-fisiológica periódica de los trabajadores expuestos con objeto de proteger la salud y prevenir la enfermedad".

El control biológico y la vigilancia de la salud forman parte de un todo que puede abarcar desde la determinación de agentes o de sus metabolitos en el organismo mediante la evaluación de sus efectos bioquímicos o celulares, hasta la detección de signos de alteración precoz y reversible del órgano crítico. La detección de la enfermedad establecida queda fuera del alcance de estas evaluaciones.

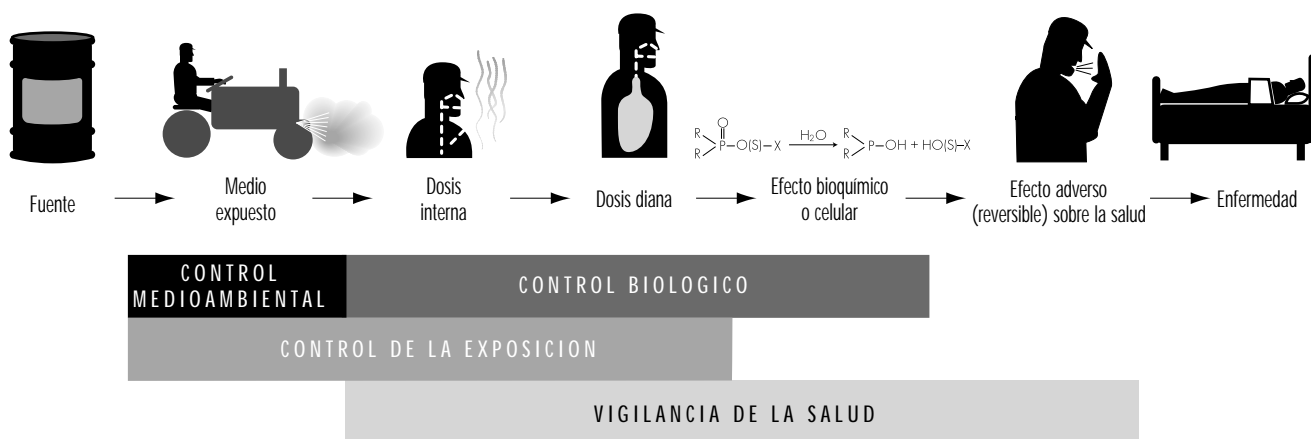
Objetivos del control biológico

El control biológico se puede dividir en: (a) control de la exposición y (b) control del efecto, para lo cual se utilizan, respectivamente, indicadores de dosis interna y de efecto.

El objetivo del control biológico de la exposición es la evaluación del riesgo para la salud mediante la valoración de la dosis interna, realizando un cálculo de la cantidad corporal biológicamente activa de la sustancia química en cuestión. Trata de garantizar, pues, que la exposición del trabajador no alcanza niveles que puedan desencadenar efectos adversos. Un efecto se denomina "adverso" si existe una alteración de la capacidad funcional, una disminución de la capacidad para compensar problemas adicionales, una disminución de la capacidad para mantener la homeostasis (un estado estable de equilibrio) o un aumento de la sensibilidad a otros factores ambientales.

Dependiendo de la sustancia química y del parámetro biológico analizado, el término *dosis interna* puede tener diferentes significados (Bernard y Lauwerys 1987). En primer lugar, puede significar la cantidad de una sustancia química recientemente absorbida, por ejemplo, durante un solo turno de trabajo. A tal

Figura 27.1 • Relación entre control medioambiental, biológico y de la exposición y vigilancia de la salud.



efecto, se puede determinar la concentración del contaminante en el aire alveolar o en la sangre durante el propio turno de trabajo o al día siguiente (las muestras de sangre o de aire alveolar se pueden tomar hasta 16 horas después de terminado el período de exposición). En segundo lugar, en caso de que la sustancia química tenga un semiperíodo biológico prolongado —por ejemplo, metales en el torrente sanguíneo—, la dosis interna puede significar la cantidad absorbida durante un período de varios meses.

En tercer lugar, el término puede significar también la cantidad de sustancia química almacenada. En este caso representa un indicador de acumulación que estima la concentración de la sustancia química en órganos o tejidos de los que, una vez depositado, se libera lentamente. Por ejemplo, las determinaciones de DDT o de PCB en sangre pueden ofrecer esa estimación.

Por último, la dosis interna puede indicar la cantidad de sustancia química existente en el lugar donde ésta ejerce sus efectos, ofreciendo así información sobre la dosis biológica eficaz. En este sentido, una de sus utilidades más prometedoras e importantes es, por ejemplo, la determinación de aductos formados por sustancias químicas tóxicas con la proteína de la hemoglobina o con el ADN.

El control biológico de los efectos trata de identificar las alteraciones precoces y reversibles que aparecen en el órgano crítico y que, al mismo tiempo, permiten identificar a los sujetos con signos de efectos secundarios adversos. En este sentido, representa la principal herramienta para la vigilancia de la salud de los trabajadores.

Principales métodos de control

El control biológico de la exposición se basa en la determinación de indicadores de dosis interna mediante la medida de:

- la cantidad de sustancia química a la que está expuesto el trabajador en sangre u orina (raramente en leche, saliva o grasa);
- la cantidad de uno o más metabolitos de la sustancia química en los mismos líquidos corporales;
- la concentración de compuestos orgánicos volátiles (disolventes) en el aire alveolar;
- la dosis biológicamente eficaz de los compuestos que han formado aductos con el ADN o con otras grandes moléculas y que, por tanto, poseen un efecto genotóxico potencial;

Se comentan seguidamente los factores que afectan a la concentración de la sustancia química y de sus metabolitos en sangre y en orina.

En lo que se refiere a la concentración en el aire alveolar, además del nivel de exposición ambiental, los factores implicados más importantes son la solubilidad y el metabolismo de la sustancia inhalada, la ventilación alveolar, el gasto cardíaco y la duración de la exposición (Brugnone y cols. 1980).

La utilización de aductos de ADN y hemoglobina para el control de la exposición humana a sustancias con potencial cancerígeno es una técnica muy prometedora para la determinación de exposiciones de bajo nivel. (Es preciso señalar, no obstante, que no todas las sustancias químicas que se unen a macromoléculas del organismo humano son genotóxicas, es decir, potencialmente cancerígenas.) La formación de aductos sólo es un paso en el complejo proceso de la carcinogénesis. Otros acontecimientos celulares, como la promoción de la reparación del ADN y la progresión, modifican sin lugar a dudas el riesgo de desarrollo de enfermedades como el cáncer. Por tanto, en el momento actual, las determinaciones de aductos se deben considerar limitadas al control de la exposición a sustancias químicas. Esto se examina

con mayor detenimiento en el artículo "Sustancias químicas genotóxicas", dentro de este mismo capítulo.

El control biológico de los efectos se realiza mediante la determinación de indicadores de efecto, es decir, aquéllos que pueden identificar alteraciones precoces y reversibles. Con este método se obtiene una estimación indirecta de la cantidad de sustancia química unida a los puntos de acción y se pueden evaluar las alteraciones funcionales en el órgano crítico en una fase precoz.

Por desgracia, sólo cabe reseñar algunos ejemplos de aplicación de este método, a saber: (1) la inhibición de la pseudocolinesterasa por los insecticidas organofosforados, (2) la inhibición de la δ -dehidratasa del ácido aminolevulínico (ALA-D) por el plomo inorgánico, y (3) el aumento de la excreción urinaria de ácido α -glucárico y de las porfirinas en los sujetos expuestos a sustancias químicas inductoras de enzimas microsomales y/o a agentes porfirógenos (p. ej., hidrocarburos clorados).

Ventajas y limitaciones del control biológico

En relación con las sustancias que producen el efecto tóxico después de penetrar en el organismo humano, el control biológico permite una evaluación más centrada y focalizada del riesgo para la salud que el control ambiental. Un parámetro biológico que refleje la dosis interna permite comprender los efectos adversos sistémicos un poco mejor que cualquier determinación ambiental.

El control biológico ofrece numerosas ventajas sobre el control ambiental y, en particular, permite la evaluación de:

- la exposición durante un período prolongado;
- la exposición como consecuencia de la movilidad del trabajador en el medio ambiente de trabajo;
- la absorción de una sustancia por varias vías, incluida la cutánea;
- la exposición global como consecuencia de diferentes fuentes de contaminación, tanto en el trabajo como fuera de él;
- la cantidad de sustancia absorbida por el sujeto dependiendo de factores distintos del grado de exposición, como son el esfuerzo físico requerido por el trabajo, la ventilación o el clima;
- la cantidad de sustancia absorbida por el sujeto dependiendo de factores individuales que pueden influir en la farmacocinética del agente tóxico en el organismo, como la edad, el sexo, las características genéticas o el estado funcional de los órganos en que la sustancia tóxica experimenta biotransformación y eliminación.

A pesar de estas ventajas, el control biológico todavía presenta en la actualidad considerables limitaciones, las más significativas de las cuales son las siguientes:

- El número de sustancias que se pueden controlar biológicamente es bastante pequeño.
- En caso de exposición aguda, el control biológico sólo ofrece información útil sobre la exposición a sustancias que se metabolizan rápidamente, por ejemplo disolventes aromáticos.
- El significado de los indicadores biológicos no se ha definido claramente; por ejemplo, no siempre se sabe si los niveles de una sustancia medidos en material biológico reflejan una exposición actual o acumulativa (p. ej., cadmio y mercurio urinarios).
- En general, los indicadores biológicos de dosis interna permiten evaluar el grado de exposición, pero no proporcionan datos determinantes de la cantidad real presente en el órgano crítico.
- A menudo no se conocen las interferencias que en el metabolismo de la sustancia controlada puedan ejercer otras

sustancias exógenas a las que el organismo está expuesto simultáneamente en el medio ambiente general y de trabajo.

- No siempre se conocen suficientemente las relaciones existentes entre los niveles de exposición ambiental y los niveles de los indicadores biológicos, por una parte, y entre los niveles de los indicadores biológicos y sus posibles efectos sobre la salud, por otra.
- El número de indicadores biológicos para los que existen índices biológicos de exposición (BEI) es bastante limitado. Se precisa información de seguimiento para determinar si una sustancia que actualmente se considera incapaz de producir un efecto adverso puede ser considerada como peligrosa en el futuro.
- El BEI suele corresponder al nivel de agente que comunmente puede obtenerse en un espécimen tomado en un trabajador sano, que haya estado expuesto a niveles ambientales, de dicho agente, iguales al valor TLV-TWA.

Información requerida para el desarrollo de métodos y criterios para la selección de pruebas biológicas

Para la programación del control biológico se requieren las siguientes condiciones básicas:

- conocimiento del metabolismo de una sustancia exógena en el organismo humano (toxicocinética);
- conocimiento de las alteraciones que se producen en el órgano crítico (toxicodinámica);
- existencia de indicadores;
- existencia de métodos analíticos suficientemente exactos;
- posibilidad de empleo de muestras biológicas de fácil obtención en las que se puedan medir los indicadores;
- existencia de relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta y conocimiento de las mismas;
- validez de predicción de los indicadores.

En este contexto, la validez de una prueba es el grado en que el parámetro considerado predice la situación tal como realmente es (es decir, tal como la mostrarían instrumentos de medición más exactos). La validez está determinada por la combinación de dos propiedades: sensibilidad y especificidad. Si una prueba posee una elevada sensibilidad, proporcionará pocos falsos negativos; si posee una especificidad elevada, proporcionará pocos falsos positivos (CCE 1985-1989).

Relación entre exposición, dosis interna y efectos

El estudio de la concentración de una sustancia en el medio ambiente de trabajo y la determinación simultánea de los indicadores de dosis y efecto en los sujetos expuestos permite obtener información acerca de la relación entre exposición en el trabajo y concentración de la sustancia en muestras biológicas, y entre esta última y los efectos precoces de la exposición.

El conocimiento de las relaciones entre la dosis de una sustancia y el efecto que produce es un requisito esencial para poner en marcha un programa de control biológico. La evaluación de esta *relación dosis-efecto* está basada en el análisis del grado de asociación existente entre el indicador de dosis y el indicador de efecto, y en el estudio de las variaciones cuantitativas de este último ante cualquier variación del indicador de dosis. (Véase también el capítulo *Toxicología*, donde se debaten con mayor detenimiento las relaciones vinculadas con la dosis.)

Mediante el estudio de la relación dosis-efecto es posible identificar la concentración de la sustancia tóxica para la que el indicador de efecto supera los valores considerados actualmente como no nocivos. Además, de esta forma también sería posible determinar el nivel sin efecto.

Dado que no todos los individuos de un grupo reaccionan de la misma manera, es necesario examinar la *relación dosis-respuesta*, en otras palabras, la forma en que el grupo responde a la exposición, evaluando la aparición del efecto en comparación con la dosis interna. El término *respuesta* indica el porcentaje de sujetos del grupo que muestran una variación cuantitativa específica en un indicador de efecto para cada dosis.

Aplicaciones prácticas del control biológico

La aplicación práctica de un programa de control biológico requiere información sobre: (1) el comportamiento de los indicadores utilizados en relación con la exposición, especialmente de los relativos al grado, la continuidad y la duración de la exposición, (2) el intervalo entre el fin de la exposición y la medición de los indicadores, y (3) los factores fisiológicos y patológicos distintos a la exposición que pueden alterar los niveles de los indicadores.

En los artículos siguientes se describe el comportamiento de diversos indicadores biológicos de dosis y efecto utilizados para controlar la exposición profesional a sustancias ampliamente utilizadas en la industria. Se evalúan la utilidad práctica y los límites de cada sustancia, prestando particular atención al momento del muestreo y a los factores de interferencia. Tales consideraciones serán útiles al establecer criterios para la selección de una prueba biológica.

Momento del muestreo

Para seleccionar el momento del muestreo es preciso tener en cuenta los diferentes aspectos cinéticos de la sustancia química; en particular, hay que conocer su absorción por los pulmones, el tracto gastrointestinal y la piel, su distribución posterior a los distintos compartimientos del organismo, su biotransformación y, finalmente, su eliminación. También es importante saber en qué lugares del organismo se puede acumular.

Con respecto a la exposición a sustancias orgánicas, el momento de recogida de las muestras biológicas es lo más importante, dada la diferente velocidad de los procesos metabólicos implicados y, en consecuencia, la excreción más o menos rápida de la dosis absorbida.

Factores de interferencia

La utilización correcta de los indicadores biológicos requiere un conocimiento exhaustivo de aquellos factores que, aunque independientes de la exposición, pueden afectar a los niveles de los indicadores biológicos. Los tipos más importantes de factores de interferencia son los siguientes. (Alessio, Berlin y Foà 1987).

Factores fisiológicos, tales como la dieta, el sexo, y la edad, por ejemplo, pueden influir en los resultados. El consumo de pescado y mariscos puede aumentar los niveles de arsénico en orina y de mercurio en sangre. Los valores de la protoporfirina eritrocitaria son significativamente mayores en las mujeres que en los varones con los mismos niveles sanguíneos de plomo. Los niveles de cadmio urinario aumentan con la edad.

Entre los hábitos personales que pueden distorsionar los niveles de los indicadores son particularmente importantes el consumo de tabaco y el de alcohol. El tabaquismo puede ocasionar la absorción directa de sustancias presentes de forma natural en las hojas del tabaco (p. ej., cadmio), o de contaminantes presentes en el medio ambiente de trabajo que se han depositado en los cigarrillos (p. ej., plomo), o de productos de combustión (p. ej., monóxido de carbono).

El consumo de alcohol puede influir en los niveles de los indicadores biológicos, ya que en las bebidas alcohólicas están presentes de forma natural sustancias como el plomo. Los grandes bebedores, por ejemplo, muestran niveles sanguíneos de plomo superiores a los de sujetos control. La ingestión de alcohol puede interferir con la biotransformación y la eliminación de

compuestos industriales tóxicos; con una dosis única, el alcohol puede inhibir el metabolismo de numerosos disolventes, como el tricloroetileno, el xileno, el estireno y el tolueno, por su competitividad con las enzimas esenciales tanto para la metabolización del etanol como de los disolventes. La ingestión regular de alcohol puede afectar también al metabolismo de los disolventes en forma totalmente distinta, acelerando el metabolismo de los mismos, posiblemente por inducción del sistema oxidante de los microsomas. Dado que el etanol es la principal sustancia capaz de producir interferencia metabólica, es aconsejable determinar los indicadores de exposición a disolventes sólo en aquellos días en los que no se ha consumido alcohol.

Se dispone de menos datos acerca de los posibles efectos de los fármacos sobre los niveles de los indicadores biológicos. Se ha demostrado que la aspirina puede interferir en la transformación biológica de xileno en ácido metilhipúrico, y que el fenilsalicilato, fármaco muy utilizado como analgésico, puede aumentar de forma significativa los niveles urinarios de los fenoles. El consumo de antiácidos con aluminio puede elevar los niveles plasmáticos y urinarios de este metal.

Se han observado diferencias marcadas en distintos grupos étnicos en cuanto al metabolismo de disolventes muy utilizados, como el tolueno, el xileno, el tricloroetileno, el tetracloroetileno y el metilcloroformo.

Estados patológicos adquiridos pueden modificar los niveles de los indicadores biológicos. El órgano crítico puede comportarse de forma anómala con respecto a las pruebas de control biológico, debido tanto a la acción específica del agente tóxico como a otras razones. Un ejemplo de situaciones del primer tipo es el comportamiento de los niveles urinarios de cadmio: cuando se produce una enfermedad tubular causada por el cadmio, la excreción urinaria aumenta mucho y los niveles de la prueba ya no reflejan el grado de exposición. Un ejemplo del segundo tipo de situación es el aumento de los niveles de protoporfirina eritrocitaria observado en los sujetos con déficit de hierro y sin absorción anormal de plomo.

Modificaciones fisiológicas de los medios biológicos —la orina, por ejemplo—, en los que se basan las determinaciones de los indicadores biológicos, pueden modificar los valores de la prueba. Con fines prácticos, sólo es posible obtener muestras puntuales de orina de los individuos durante el trabajo, y dado que la densidad de estas muestras puede variar, significa que los niveles del indicador pueden fluctuar mucho en el curso de un sólo día.

Para obviar esta dificultad es aconsejable eliminar las muestras excesivamente diluidas o concentradas, según unos valores de densidad relativa o de creatinina seleccionados. En particular, se debe desechar la orina con una densidad relativa inferior a 1.010 o superior a 1.030, o con una concentración de creatinina inferior a 0,5 g/l o superior a 3,0 g/l. Diversos autores proponen también ajustar los valores de los indicadores de acuerdo con la densidad relativa o expresar esos valores de acuerdo con el contenido urinario de creatinina.

Los cambios patológicos en los medios biológicos también afectan considerablemente a los valores de los indicadores biológicos. Por ejemplo, en los sujetos anémicos expuestos a metales (mercurio, cadmio, plomo, etc.), los niveles sanguíneos del metal pueden ser inferiores a los que serían de esperar de acuerdo con la exposición; ello es debido al bajo número de eritrocitos existentes para transportar el metal tóxico por la circulación sanguínea.

Por tanto, cuando las determinaciones de sustancias tóxicas o de sus metabolitos unidos a los eritrocitos se realizan en sangre total, siempre es aconsejable determinar el hematócrito, que proporciona una medida del porcentaje de células sanguíneas en la sangre total.

Exposición combinada a varias sustancias tóxicas presentes en el lugar de trabajo

En el caso de exposición combinada a varias sustancias tóxicas presentes en el lugar de trabajo, se pueden producir interferencias metabólicas que alteren el comportamiento de los indicadores biológicos, creando así graves problemas de interpretación. En los estudios en seres humanos se han demostrado interferencias, por ejemplo, en la exposición combinada a tolueno y xileno, xileno y etilbenceno, tolueno y benceno, hexano y metil etil cetona, y tetracloroetileno y tricloroetileno.

En particular, es preciso señalar que, cuando está inhibida la biotransformación de un disolvente, la excreción urinaria de su metabolito está reducida (posible infravaloración del riesgo), mientras que los niveles del disolvente en sangre y en aire espirado aumentan (posible sobrevaloración del riesgo).

Por tanto, en las situaciones en que es posible medir simultáneamente las sustancias y sus metabolitos para determinar el grado de interferencia inhibitoria, sería útil comprobar si los niveles de los metabolitos urinarios son inferiores a lo esperado y, al mismo tiempo, si la concentración de los disolventes en sangre y/o aire espirado es superior.

Se han descrito interferencias metabólicas para exposiciones combinadas en que las sustancias individualmente están presentes en niveles próximos, y en ocasiones inferiores, a los valores límites habitualmente aceptados. Sin embargo, no suelen ocurrir estas interferencias cuando los niveles de exposición a cada sustancia presente en el lugar de trabajo es baja.

Utilización práctica de los indicadores biológicos

Los indicadores biológicos se pueden utilizar en la práctica de la salud en el trabajo, con varios fines: (1) el control periódico de trabajadores individuales, (2) el análisis de la exposición de un grupo de trabajadores y (3) evaluaciones epidemiológicas. Las pruebas utilizadas deben presentar las características de precisión, exactitud, buena sensibilidad y especificidad, a fin de reducir el posible número de falsas interpretaciones.

Valores de referencia y grupos de referencia

Un valor de referencia es el nivel de un indicador biológico en la población general no expuesta profesionalmente a la sustancia tóxica en estudio. Es necesario referirse a estos valores para comparar los datos obtenidos mediante los programas de control biológico en una población supuestamente expuesta. Los valores de referencia no se deben confundir con los valores límites, que en general son los valores legales o directrices de exposición profesional y ambiental (Alessio y cols. 1992).

Cuando hay que comparar los resultados de los análisis de grupos, es preciso conocer la distribución de los valores en el grupo de referencia y en el grupo de estudio, porque sólo entonces es posible hacer una comparación estadística. En estos casos, resulta esencial conseguir que la población general (grupo de referencia) y el grupo expuesto sean homogéneos, con características similares en cuanto al sexo, edad, forma de vida y hábitos alimenticios.

Para obtener valores de referencia fiables, es preciso asegurarse de que los sujetos que constituyen el grupo de referencia nunca hayan estado expuestos a las sustancias tóxicas, ya sea profesionalmente o debido a condiciones particulares de contaminación ambiental.

Al evaluar la exposición a sustancias tóxicas se ha de tener cuidado para no incluir sujetos que, aunque no estén expuestos directamente a ellas, trabajen en el mismo lugar de trabajo, puesto que si, de hecho, tales sujetos están sometidos en realidad a una exposición indirecta, existe la posibilidad de que se infravalore la exposición del grupo.

Otra práctica que se ha de evitar, aunque todavía está muy extendida, es la utilización, con fines de referencia, de valores descritos en la literatura procedentes de listas de casos de otros países y que pueden haber sido recogidos en regiones en las que existen diferentes situaciones de contaminación ambiental.

Control periódico de trabajadores individuales

Es obligatorio el control periódico de trabajadores individuales cuando los niveles de la sustancia tóxica en la atmósfera del medio ambiente de trabajo se aproximan al valor límite. Siempre que sea posible, es aconsejable comprobar simultáneamente un indicador de exposición y un indicador de efecto. Los datos así obtenidos deben compararse con los valores de referencia y con los valores límites propuestos para la sustancia en estudio (ACGIH 1993).

Análisis de un grupo de trabajadores

Es obligatorio el análisis de un grupo cuando los resultados de los indicadores biológicos utilizados pueden acusar el efecto de factores independientes de la exposición (dieta, concentración o dilución de la orina, etc.) y para los que existe una amplia gama de valores "normales".

Para que el estudio del grupo proporcione resultados útiles, éste debe ser lo bastante numeroso y homogéneo en cuanto a la exposición, el sexo y, en el caso de algunos agentes tóxicos, la antigüedad en el trabajo. Cuanto más constantes sean los niveles de exposición a lo largo del tiempo, más fiables serán los datos. Una investigación realizada en un lugar de trabajo donde los trabajadores cambian permanentemente de departamento o de trabajo tiene poco valor. Para la evaluación correcta de un estudio de grupo no basta con expresar los datos sólo como valores medios y valores límites. También es preciso tener en cuenta la distribución por frecuencia de los valores del indicador biológico en cuestión.

Evaluaciones epidemiológicas

Los datos obtenidos del control biológico de grupos de trabajadores se pueden utilizar también en estudios epidemiológicos transversales o prospectivos.

Los estudios transversales permiten comparar las situaciones existentes en diversos departamentos de la fábrica o en diferentes industrias y trazar mapas de riesgo de los procesos de fabricación. Hay que contar con la dificultad derivada de que los controles de calidad entre laboratorios no están todavía lo suficientemente extendidos; por tanto, no es posible garantizar que todos ellos den resultados comparables.

Los estudios prospectivos permiten evaluar el comportamiento de los niveles de exposición a lo largo del tiempo, a fin de comprobar, por ejemplo, la eficacia de las mejoras ambientales, o correlacionar el comportamiento de los indicadores biológicos a lo largo de los años con el estado de salud de los sujetos sometidos al control. Los resultados de tales estudios a largo plazo son muy útiles para resolver problemas que implican cambios en el tiempo. En el momento actual, el control biológico se utiliza principalmente para evaluar si la exposición actual se considera "segura", pero no para evaluar situaciones a lo largo del tiempo. Un nivel dado de exposición, considerado seguro en el momento actual, puede no tener este carácter en algún momento del futuro.

Aspectos éticos

El empleo del control biológico para la evaluación de una potencial toxicidad plantea algunas consideraciones éticas. Uno de los objetivos que se persiguen con él es reunir suficiente información para decidir qué nivel de un efecto dado constituye un efecto

indeseable; en ausencia de datos suficientes, cualquier perturbación será considerada indeseable. Es preciso valorar las implicaciones legales y reglamentarias de este tipo de información. Por tanto, hay que buscar el debate y el consenso sociales acerca del modo de utilizar los indicadores biológicos. En otras palabras, hay que educar a los trabajadores, las empresas, las comunidades y los responsables de la formulación de políticas acerca del significado de los resultados obtenidos por el control biológico, para que nadie se sienta indebidamente alarmado o satisfecho.

Debe mantenerse una comunicación adecuada con el individuo al que se ha realizado la prueba en lo que respecta a los resultados y a su interpretación. Además, hay que comunicar claramente a todos los participantes si la utilización de algunos indicadores es experimental o no.

El Código internacional de ética para los profesionales de la salud en el trabajo, presentado por la Comisión Internacional de Medicina del Trabajo en 1992, establece que "las pruebas biológicas y las demás investigaciones deben elegirse desde el punto de vista de su validez para la protección de la salud del trabajador implicado, teniendo en cuenta debidamente su sensibilidad, su especificidad y su valor predictivo". No deben realizarse pruebas "que no sean fiables o que no posean un valor predictivo suficiente en relación con los requisitos de la tarea del trabajador". (Véase el capítulo *Aspectos éticos*, que profundiza en el debate y recoge el texto del Código.)

Tendencias normativas y prácticas

El control biológico sólo se puede llevar a cabo en relación con un número limitado de contaminantes ambientales, dada la limitada disponibilidad de datos de referencia adecuados. Existen, pues, importantes limitaciones a su uso para la evaluación de la exposición.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por ejemplo, sólo ha propuesto valores de referencia para el plomo, el mercurio y el cadmio, considerándolos como aquellos niveles en sangre y orina que no se acompañan de ningún efecto adverso detectable. La American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) ha establecido índices biológicos de exposición (BEI) para 26 compuestos; los BEI se definen como "valores de determinantes que son indicativos del grado de exposición integral a las sustancias químicas industriales" (ACGIH 1995).

GARANTIA DE CALIDAD

David Gompertz

Tanto las decisiones que afectan a la salud, el bienestar y la capacidad de empleo de los trabajadores como el enfoque empresarial de los temas referentes a la salud y la seguridad de los mismos deben basarse en datos de buena calidad. Esta afirmación adquiere una importancia especial en relación con los datos de control biológico y, por tanto, corresponde a todo laboratorio que lleve a cabo determinaciones analíticas en muestras biológicas procedentes del mundo del trabajo garantizar la fiabilidad, exactitud y precisión de sus resultados. Tal responsabilidad se extiende al empleo de métodos adecuados para la recogida de muestras, de forma que los resultados lleguen adecuadamente al profesional sanitario responsable de la atención al trabajador. Todas estas actividades quedan comprendidas en la expresión genérica de *garantía de calidad*.

La actividad central en un programa de garantía de calidad es el control y mantenimiento de la exactitud y la precisión analíticas. Los laboratorios de control biológico se han desarrollado a

menudo en un ambiente clínico y han tomado las técnicas y los principios de la garantía de calidad de la disciplina de la química clínica. De hecho, las determinaciones de sustancias químicas tóxicas y de los indicadores de efecto biológico en sangre y orina no difieren en esencia de las realizadas en la química clínica y en los laboratorios de farmacología clínica existentes en cualquier gran hospital.

Todo programa de garantía de calidad comienza con la selección y el establecimiento de un método adecuado. El paso siguiente es la elaboración de un método de control de calidad interno para mantener la precisión; el laboratorio necesita además estar seguro de la exactitud del análisis, lo que acaso exija una evaluación externa de la calidad (véase más adelante). Es importante advertir, con todo, que la garantía de calidad va más allá de estos aspectos de control de la calidad analítica.

Selección del método

Existen varios textos que presentan los métodos analíticos disponibles para el control biológico. Aunque constituyen una guía útil, el analista tiene ante sí un intenso trabajo si quiere conseguir datos de calidad adecuada. En cualquier programa de garantía de calidad es fundamental la elaboración de un protocolo de laboratorio en el que se especifique con detalle todo lo relacionado con la fiabilidad, la exactitud y la precisión. De hecho, la acreditación nacional de los laboratorios de química clínica, toxicología y medicina legal suele depender de la calidad de sus protocolos. La preparación de un protocolo adecuado exige mucho tiempo. Al establecer un método nuevo, a menudo es más rentable obtener de otro laboratorio existente un protocolo que haya demostrado ya su valía, por ejemplo, mediante validación en un programa internacional establecido de garantía de calidad. Para aplicar una técnica analítica específica, como la cromatografía en fase gaseosa en lugar de la cromatografía líquida de alta resolución, puede ser recomendable buscar otro laboratorio con un buen historial y que utilice ese mismo método. Para ello puede acudir a publicaciones existentes o a los organizadores de distintos planes nacionales de evaluación de la calidad.

Control de calidad interno

La calidad de los resultados analíticos depende de la precisión del método seguido en la práctica, la cual depende a su vez del seguimiento estricto de un protocolo concreto. Lo mejor para evaluar la precisión es incluir "muestras de control de calidad" a intervalos regulares durante una serie analítica. Si se están practicando análisis de plomo en sangre, por ejemplo, pueden introducirse esas muestras cada seis u ocho muestras reales de los trabajadores. Cuando los métodos analíticos son más estables, puede reducirse el número de las muestras de control. En el caso del análisis de plomo en sangre, dichas muestras se preparan a partir de 500 ml de sangre (humana o bovina), a la que se añade plomo inorgánico; luego se almacenan en fracciones individuales a baja temperatura (Bullock, Smith y Whitehead 1986). Antes de utilizar cada lote, se analizan 20 fracciones en series separadas en diferentes ocasiones para establecer el resultado medio de ese lote, así como su desviación estándar (Whitehead 1977). Con los dos valores obtenidos se traza un diagrama de control de Shewhart (Figura 27.2). En él se representan luego los resultados del análisis de las muestras de control de calidad incluidas en las siguientes series. El analista utiliza entonces reglas de aceptación o de rechazo de una serie analítica, según que los resultados de las muestras se sitúen dentro de dos o tres desviaciones estándar (DE) de la media. Westgard y cols. (1981) han propuesto una secuencia de reglas, validadas mediante aplicaciones informáticas, para su aplicación a las muestras de control. Este método de control de calidad se describe en los libros de texto de química clínica; en Whitehead (1977) se muestra un método sencillo para

la aplicación de la garantía de calidad. Hay que resaltar que estas técnicas dependen de la preparación y el análisis de muestras de control de calidad, independientemente de las muestras de calibración utilizadas en cada proceso analítico.

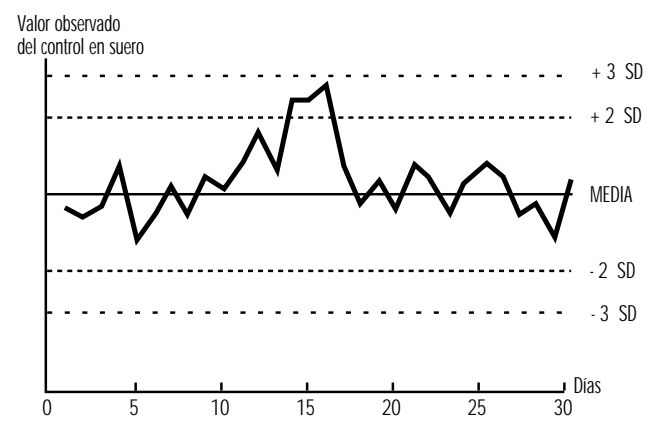
Este método se puede adaptar a una gama de ensayos de control biológico o de control del efecto biológico. Los lotes de muestras de sangre o de orina se pueden preparar añadiendo el tóxico o el metabolito a medir. También se pueden preparar fracciones de sangre, suero, plasma u orina y conservarlas congeladas o liofilizadas para la determinación de enzimas o de proteínas. En todo caso, hay que evitar el riesgo de infección del analista por muestras de sangre humana.

El seguimiento estricto de un protocolo concreto y de las reglas de aceptabilidad es un primer paso fundamental en cualquier programa de garantía de calidad. Todo laboratorio debe estar preparado para comentar su actuación en cuanto al control de calidad y a la evaluación de la calidad con los profesionales sanitarios que lo utilizan, así como para investigar los hallazgos sorprendentes o inusuales.

Evaluación de calidad externa

Una vez que el laboratorio ha dejado claro que puede obtener resultados con la precisión adecuada, el siguiente paso consiste en confirmar la exactitud de los valores medidos, es decir, la aproximación de estos con el valor real de la muestra. Resulta difícil realizarlo por los propios medios, aunque puede conseguirse participando en un plan externo de evaluación de la calidad. Se trata de algo habitual en la práctica química clínica desde hace tiempo, si bien todavía no se ha extendido en relación con el control biológico, salvo en el caso del análisis de plomo en sangre, para el que existen planes desde el decenio de 1970 (p. ej., Bullock, Smith y Whitehead 1986). La comparación de los resultados analíticos propios con los procedentes de otros laboratorios, que hayan analizado muestras del mismo lote, permite evaluar la exactitud conseguida. Se dispone de diversos planes nacionales e internacionales de evaluación de la calidad. Muchos de ellos acogen favorablemente la participación de nuevos laboratorios, ya que la validez de la media de los resultados (tomada como medida de la concentración real) aumenta con el número de participantes. Cuando éstos son muchos, aumenta además la capacidad para analizar la actuación de cualquiera de ellos en relación con su método analítico y puede advertirse, por tanto, sobre posibles alternativas. En algunos países se exige la participación en un plan de este tipo para obtener la acreditación como laboratorio. La OMS (1981) ha publicado directrices para el

Figura 27.2 • Diagrama de control de Shewhart para muestras de control de calidad.



diseño y la realización de planes de evaluación de calidad externa.

En ausencia de planes de ese tipo, se puede comprobar la exactitud utilizando materiales certificados de referencia, que existen en el mercado para determinados análisis. Las muestras distribuidas por los planes de evaluación de calidad externa tienen las ventajas siguientes: (1) el analista no conoce previamente el resultado, (2) se presentan diversas concentraciones, y (3) al no tenerse que emplear métodos analíticos definitivos, los materiales utilizados son más baratos.

Control de calidad preanalítico

El esfuerzo dedicado a conseguir una buena exactitud y precisión en el laboratorio se pierde si las muestras no han sido recogidas en el momento adecuado, han sufrido contaminación, se han deteriorado durante el transporte o han sido etiquetadas de forma inadecuada o incorrecta. Es rechazable asimismo la toma de muestras invasiva sin el cuidado adecuado de los materiales necesarios. Aunque la toma de muestras no suele estar bajo el control directo del analista del laboratorio, un programa completo de calidad del control biológico debe tener en cuenta estos factores, y el laboratorio ha de cuidar de que las jeringas y los envases de muestras estén libres de contaminación y se tengan instrucciones claras acerca de la técnica de muestreo y la conservación y transporte de las propias muestras. Actualmente se reconoce la importancia del momento correcto de la toma de muestras dentro del turno o de la semana de trabajo en función de la toxicocinética del agente evaluado y su dependencia de la toxicocinética del material (ACGIH 1993; HSE 1992); esta información se debe poner a disposición de los profesionales sanitarios responsables de la recogida de las muestras.

Control de calidad postanalítico

Unos resultados analíticos de buena calidad pueden tener poca utilidad para el individuo o para el profesional sanitario si no se comunican de forma interpretable y en el momento adecuado. Todo laboratorio de control biológico debe desarrollar métodos de información para alertar al profesional de atención a la salud que haya enviado las muestras acerca de posibles resultados anormales, inesperados o sorprendentes con suficiente antelación para que pueda emprender las acciones adecuadas. La interpretación de los resultados, especialmente los cambios en la concentración entre muestras sucesivas, depende a menudo del conocimiento de la precisión del ensayo. Dentro de las tareas de control de calidad global, desde la recogida de muestras hasta el envío de los resultados, los profesionales sanitarios deben recibir información relativa a la precisión y exactitud del laboratorio de control biológico, así como límites de referencia y límites de consulta y legales, que les ayuden a interpretar los resultados.

● METALES Y COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS

P. Hoet y Robert Lauwerys

Desde hace algún tiempo se sabe que los metales y los compuestos organometálicos tóxicos, como el aluminio, antimonio, arsénico inorgánico, berilio, cadmio, cromo, cobalto, plomo, alquil plomo, mercurio metálico y sus sales, compuestos de mercurio orgánico, níquel, selenio y vanadio, presentan riesgos potenciales para la salud de las personas expuestas. En algunos casos se han realizado estudios epidemiológicos sobre las relaciones existentes entre dosis interna y efecto/respuesta resultante en los trabajadores expuestos profesionalmente, lo que ha permitido proponer valores límite

biológicos basados en consideraciones de salud (véase la Tabla 27.1).

Uno de los problemas que plantea la determinación precisa y exacta de los metales en los materiales biológicos consiste en que las sustancias metálicas de interés suelen estar presentes en concentraciones muy bajas. Cuando el control biológico adopta la forma de toma de muestras y análisis de orina, como ocurre a menudo, se suele realizar en muestras "puntuales"; por tanto, suele ser aconsejable la corrección de los resultados según la dilución de la orina. La expresión de los resultados por gramo de creatinina es el método de estandarización más utilizado. Los análisis realizados en muestras de orina demasiado diluida o demasiado concentrada no son fiables y se deben repetir.

Aluminio

En la industria, los trabajadores pueden verse expuestos a compuestos de aluminio inorgánico por inhalación y, posiblemente, también por ingestión de polvo que lo contenga. El aluminio se absorbe mal por vía oral, pero su absorción aumenta con la ingesta simultánea de citrato. La tasa de absorción del aluminio depositado en el pulmón es desconocida; la biodisponibilidad probablemente dependa de las características fisicoquímicas de la partícula. La orina es la principal vía de excreción del aluminio absorbido. La concentración de aluminio en el suero y en la orina está determinada tanto por la intensidad de una exposición reciente como por la cantidad total de aluminio corporal. En las personas no expuestas por su trabajo, la concentración sérica de aluminio suele ser inferior a 1 µg/100 ml y en la orina rara vez supera los 30 µg/g de creatinina. En los sujetos con función renal normal, la excreción urinaria de aluminio es un indicador más sensible de exposición que su concentración en suero/plasma.

Datos en soldadores sugieren que la cinética de la excreción de aluminio por la orina implica un mecanismo de dos pasos, el primero con un semiperíodo biológico de unas ocho horas. En los trabajadores que han estado expuestos durante varios años se produce una cierta acumulación del metal en el organismo; las concentraciones de aluminio en suero y en orina son sensibles también a la cantidad total de aluminio corporal. El aluminio se almacena en varios compartimientos del organismo y se excreta de ellos a diferentes velocidades a lo largo de muchos años. También se ha encontrado una elevada acumulación de aluminio en el organismo (hueso, hígado, cerebro) de pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes sometidos a diálisis presentan riesgo de toxicidad ósea y/o de encefalopatía cuando su concentración sérica de aluminio supera crónicamente los 20 µg/100 ml, aunque es posible detectar signos de toxicidad a concentraciones aún más bajas. La Comisión de las Comunidades Europeas ha recomendado que, para prevenir la toxicidad por aluminio, la concentración plasmática del mismo nunca supere los 20 µg/100 ml; una cifra superior a 10 µg/100 ml hace aconsejables un control y una vigilancia de la salud más frecuentes, y una concentración superior a 6 µg/100 ml ha de ser considerada como signo de aumento excesivo de la cantidad de aluminio corporal.

Antimonio

El antimonio inorgánico puede penetrar en el organismo por ingestión o por inhalación, si bien la tasa de absorción es desconocida. Los compuestos pentavalentes absorbidos se excretan principalmente por la orina, y los compuestos trivalentes por las heces. Es posible la retención de algunos de ellos después de una exposición prolongada. Las concentraciones normales de antimonio en el suero y en la orina probablemente sean inferiores a 0,1 µg/100 ml y 1 µg/g de creatinina, respectivamente.

Tabla 27.1 • Metales: Valores de referencia y límites biológicos propuestos por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) y Lauwerys y Hoet (L y H).

Metal	Muestra	Valores de referencia ¹ *	Límite ACGIH (BEI) ²	Límite DFG (BAT) ³	Límites L y H ⁴ (TMPC)
Aluminio	Suero/plasma	<1 µg/100 ml			
	Orina	<30 µg/g		200 µg/l (fin de la jornada)	150 µg/g (fin de la jornada)
Antimonio	Orina	<1 µg/g			35 µg/g (fin de la jornada)
Arsénico	Orina (suma de arsénico inorgánico y metabolitos metilados)	<10 µg/g	50 µg/g (fin de la semana)		50 µg/g (si TWA: 0,05 mg/m ³); 30 µg/g (si TWA: 0,01 mg/m ³) (fin de la jornada)
Berilio	Orina	<2 µg/g			
Cadmio	Sangre	<0,5 µg/100 ml	0,5 µg/100 ml	1,5 µg/100 ml	0,5 µg/100 ml
	Orina	<2 µg/g	5 µg/g	15 µg/l	5 µg/g
Cromo (compuestos solubles)	Suero/plasma	<0,05 µg/100 ml			
	Orina	<5 µg/g	30 µg/g (fin de la jornada, fin de la semana laboral); 10 µg/g (aumenta durante el turno)		30 µg/g (fin de la jornada)
Cobalto	Suero/plasma	<0,05 µg/100 ml			
	Sangre	<0,2 µg/100 ml	0,1 µg/100 ml (fin de la jornada, fin de la semana laboral)	0,5 µg/100 ml (EKA)**	
	Orina	<2 µg/g	15 µg/l (fin de la jornada laboral, fin de la semana laboral)	60 µg/l (EKA)**	30 µg/g (fin de la jornada laboral, fin de la semana laboral)
Plomo	Sangre (plomo)	<25 µg/100 ml	30 µg/100 ml (no crítico)	mujer <45 años: 30 µg/100 ml varón: 70 µg/100 ml	40 µg/100 ml
	ZPP en sangre	<40 µg/100 ml de sangre <2,5 µg/g Hb			40 µg/100 ml de sangre 3 µg/g Hb
	Orina (plomo)	<50 µg/g			50 µg/g
	ALA en orina	<4,5 mg/g		mujer <45 años: 6 mg/l; varón: 15 mg/l	5 mg/g
Manganeso	Sangre	<1 µg/100 ml			
	Orina	<3 µg/g			
Mercurio inorgánico	Sangre	<1 µg/100 ml	1,5 µg/100 ml (fin de la jornada, al término de la semana laboral)	5 µg/100 ml	2 µg/100 ml (fin de la jornada)
	Orina	<5 µg/g	35 µg/g (previo al turno)	200 µg/l	50 µg/g (fin de la jornada)
Níquel (compuestos solubles)	Suero/plasma	<0,05 µg/100 ml			
	Orina	<2 µg/g		45 µg/l (EKA)**	30 µg/g
Selenio	Suero/plasma	<15 µg/100 ml			
	Orina	<25 µg/g			
Vanadio	Suero/plasma	<0,2 µg/100 ml			
	Sangre	<0,1 µg/100 ml			
	Orina	<1 µg/g		70 µg/g creatinina	50 µg/g

* Los valores de orina son por gramo de creatinina. ** EKA = Equivalentes de exposición para materiales cancerígenos.

¹ Los valores de referencia se han tomado con algunas modificaciones de Lauwerys y Hoet 1993.² De ACGIH 1996-97.³ De DFG 1996.⁴ Concentraciones máximas permisibles provisionales (TMPCs) tomado de Lauwerys y Hoet 1993.

Un estudio preliminar en trabajadores expuestos a antimonio pentavalente indicó que una exposición promedio ponderada en el tiempo de hasta $0,5 \text{ mg/m}^3$ daba lugar a un aumento de la concentración urinaria de antimonio de $35 \text{ } \mu\text{g/g}$ de creatinina durante el turno.

Arsénico inorgánico

El arsénico inorgánico puede penetrar en el organismo por los tractos gastrointestinal y respiratorio. El arsénico absorbido se elimina principalmente por el riñón, sin modificar o tras metilación. También se excreta por la bilis en forma de complejo con glutación.

Después de una única exposición oral a una dosis baja de arsenato, el 25 % y el 45 % de la dosis administrada se excreta por la orina en uno y cuatro días respectivamente.

Después de la exposición a arsénico trivalente o pentavalente inorgánico, la excreción urinaria está constituida en un 10 a un 20 % por arsénico inorgánico, en un 10 a un 20 % por ácido monometilarsónico, y en un 60 a un 80 % por ácido cacodílico. Después de la exposición profesional a arsénico inorgánico, la proporción de sustancias arsenicales en la orina depende del momento del muestreo.

Los órganoarsenicales presentes en los organismos marinos también son absorbidos fácilmente por el tracto gastrointestinal, pero se excretan sin modificar en su mayor parte.

Los efectos tóxicos a largo plazo del arsénico (incluidos los que se producen sobre los genes) son consecuencia principalmente de la exposición a arsénico inorgánico. Por tanto, el control biológico pretende evaluar la exposición a los compuestos de éste. A tal efecto, el método de elección es la determinación específica de arsénico inorgánico (As_i), ácido monometilarsónico (MMA) y ácido cacodílico (DMA) en la orina. Con todo, puesto que el consumo de alimentos marinos podría influir en la tasa de excreción de DMA, los trabajadores sometidos a control deben abstenerse de tomar alimentos de origen marino durante las 48 horas previas a la recogida de orina.

En las personas no expuestas profesionalmente al arsénico inorgánico y que no han consumido recientemente alimentos de origen marino, la suma de estas tres sustancias arsenicales no suele superar los $10 \text{ } \mu\text{g/g}$ de creatinina urinaria. Es posible encontrar valores más elevados en zonas geográficas en las que el agua de mesa contiene cantidades importantes de arsénico.

Se ha calculado que, en ausencia de consumo de alimentos marinos, una exposición promedio ponderada en el tiempo a 50 y a $200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ de arsénico inorgánico da lugar a concentraciones urinarias medias de la suma de metabolitos (As_i , MMA, DMA) en las muestras de orina posturno de 54 y $88 \text{ } \mu\text{g/g}$ de creatinina, respectivamente.

En el caso de exposición a compuestos de arsénico inorgánico menos solubles (p. ej., arseniuro de galio), la determinación de arsénico en orina reflejará la cantidad absorbida, pero no la dosis total aportada al organismo (pulmón, tracto gastrointestinal).

El arsénico en el cabello es un buen indicador de la cantidad de arsénico inorgánico absorbida durante el período de crecimiento capilar. El arsénico orgánico de origen marino no parece ser captado por el cabello en el mismo grado que el arsénico inorgánico. La determinación de la concentración de arsénico a lo largo del cabello puede proporcionar información valiosa acerca del tiempo de exposición y la duración del período de exposición. Sin embargo, la determinación de arsénico en el cabello no se recomienda cuando el aire ambiente está contaminado por este compuesto, ya que no sería posible distinguir entre el arsénico endógeno y el depositado externamente. Los niveles de arsénico en los cabellos suelen ser inferiores a 1 mg/kg . El arsénico en las uñas posee el mismo significado.

Al igual que con los niveles urinarios, los niveles sanguíneos de arsénico pueden reflejar la cantidad de arsénico absorbida recientemente, pero todavía no se ha evaluado la relación entre la intensidad de la exposición al arsénico y su concentración en sangre.

Berilio

La vía principal de captación de berilio en las personas expuestas profesionalmente es la inhalación. La exposición prolongada puede dar lugar al almacenamiento de cantidades apreciables en los tejidos pulmonares y en el esqueleto, este último punto de almacenamiento. La eliminación del berilio absorbido se produce principalmente por la orina, y sólo en menor cantidad por las heces.

Los niveles de berilio se pueden determinar en sangre y en orina, aunque en el momento actual estos análisis sólo se utilizan como pruebas cualitativas para confirmar la exposición al metal, ya que no se sabe hasta qué punto la concentración de berilio en sangre y en orina puede estar influida por la exposición reciente y por la cantidad ya almacenada en el organismo. Además, es difícil interpretar los escasos datos publicados sobre la excreción de berilio en los trabajadores expuestos, ya que por lo general no se ha determinado adecuadamente la exposición externa y los métodos analíticos poseen sensibilidades y precisión diferentes. Los niveles urinarios y séricos normales de berilio probablemente sean inferiores a $2 \text{ } \mu\text{g/g}$ de creatinina y a $0,03 \text{ } \mu\text{g/100 ml}$, respectivamente.

Sin embargo, el hallazgo de una concentración normal de berilio en la orina no es suficiente para excluir la posible exposición al metal en el pasado. De hecho, no siempre se ha encontrado un aumento de la excreción urinaria de berilio en los trabajadores expuestos al metal en el pasado y que posteriormente han desarrollado una granulomatosis pulmonar, enfermedad caracterizada por granulomas múltiples, es decir, nódulos de tejido inflamatorio, en los pulmones.

Cadmio

En el ambiente laboral, la absorción de cadmio tiene lugar principalmente por inhalación. Sin embargo, la absorción gastrointestinal puede contribuir también de forma significativa a la dosis interna de cadmio. Una característica importante del cadmio es su largo semiperíodo biológico en el organismo, que supera los 10 años. En los tejidos, se une principalmente a metalotioneína. En la sangre, se une sobre todo a los eritrocitos. A la vista de la propiedad del cadmio de acumularse, todo programa de control biológico de grupos de población expuestos crónicamente a este elemento debe intentar evaluar tanto la exposición actual como la total.

Mediante activación neutrónica, es posible actualmente realizar determinaciones *in vivo* de la cantidad de cadmio acumulada en los principales puntos de almacenamiento, el riñón y el hígado. Sin embargo, estas técnicas no son de utilización habitual. Hasta ahora, en la vigilancia de la salud de los trabajadores industriales o en los estudios a gran escala realizados en la población general, la exposición al cadmio se ha evaluado de forma indirecta mediante su determinación en orina y en sangre.

Todavía no se ha elucidado por completo la cinética detallada de la acción del cadmio en los seres humanos, aunque, con fines prácticos, se pueden formular algunas conclusiones relativas al significado de su presencia en sangre y en orina. En los trabajadores recientemente expuestos, los niveles de cadmio en sangre aumentan progresivamente y, transcurridos de cuatro a seis meses, alcanzan una concentración correspondiente a la intensidad de la exposición. En las personas con exposición mantenida durante un largo período, la concentración en la sangre

refleja principalmente la absorción promedio durante los últimos meses. La influencia relativa de la cantidad corporal total de cadmio sobre el nivel sanguíneo del mismo puede ser más importante en las personas que hayan acumulado una gran cantidad del elemento y hayan dejado de estar expuestas. Una vez cesada la exposición, el nivel sanguíneo de cadmio desciende con relativa rapidez, con un semiperíodo inicial de dos a tres meses. Dependiendo de la cantidad en el organismo, el nivel puede, no obstante, permanecer más alto que en los sujetos control. Diversos estudios en seres humanos y en animales han indicado que el nivel de cadmio en la orina se puede interpretar de la forma siguiente: en ausencia de una sobreexposición aguda, y mientras no se supere la capacidad de almacenaje del riñón o no se produzca una nefropatía inducida por cadmio, el nivel de cadmio en la orina aumenta progresivamente con la cantidad almacenada en los riñones. En tales condiciones, que son las prevalentes sobre todo en la población general y en los trabajadores con una exposición moderada, existe una correlación significativa entre el cadmio urinario y el presente en los riñones. Si la exposición ha sido excesiva, los puntos de unión del cadmio en el organismo se ven progresivamente saturados y, a pesar de la exposición continua, la concentración del mismo en la corteza renal se estabiliza. A partir de esta fase, el cadmio absorbido ya no puede ser retenido en ese órgano y se excreta rápidamente por la orina. Desde ese momento, la concentración de cadmio en orina depende tanto de la cantidad total de cadmio en el organismo como de la absorción reciente. Si la exposición continúa, algunos sujetos pueden presentar lesión renal, que da lugar a un mayor aumento del cadmio urinario como consecuencia de la liberación del cadmio almacenado en el riñón y la disminución de la reabsorción del cadmio circulante. Sin embargo, después de un episodio de exposición aguda, los niveles urinarios de cadmio pueden aumentar de forma rápida y breve, sin que ello refleje un aumento de la cantidad total en el organismo.

Estudios recientes indican que la metaltoleína en orina posee el mismo significado biológico. Se han observado buenas correlaciones entre la concentración urinaria de metaltoleína y de cadmio, independientemente de la intensidad de la exposición y del estado de la función renal.

Los niveles normales de cadmio en sangre y en orina suelen ser inferiores a 0,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ y a 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina, respectivamente. Son más elevados en fumadores que en no fumadores. En los trabajadores expuestos crónicamente, el riesgo de afectación renal es despreciable siempre que los niveles urinarios no superen los 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina. Debe evitarse toda acumulación de cadmio que pudiera dar lugar a una excreción urinaria superior a dicha cifra. Sin embargo, algunos datos indican que ciertos marcadores renales (cuyo significado en cuanto a la salud todavía es desconocido) pueden alterarse con valores urinarios de cadmio entre 3 y 5 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina, por lo que parece razonable proponer un valor límite biológico inferior a 5 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina. Para la sangre se ha propuesto un límite biológico de 0,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ en caso de exposición prolongada. Es posible, no obstante, que, en el caso de la población general expuesta al cadmio a través de los alimentos o el tabaco, o bien en el caso de los ancianos, que normalmente sufren un declinar de la función renal, el nivel crítico en la corteza renal sea menor.

Cromo

La toxicidad del cromo es atribuible principalmente a los compuestos hexavalentes, cuya absorción es relativamente mayor que la de los compuestos trivalentes. La eliminación se produce principalmente por vía urinaria.

En las personas sin exposición profesional al cromo, la concentración de este metal en suero y en orina no suele superar los 0,05 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ y los 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina, respectivamente.

La exposición reciente a sales solubles de cromo hexavalente (p. ej., en los galvanizadores y en los soldadores de acero inoxidable) se puede evaluar controlando el nivel de cromo en la orina al término de la jornada laboral. Estudios realizados por varios autores proponen la siguiente relación: una exposición promedio ponderada en el tiempo de 0,025 ó 0,05 mg/m^3 de cromo hexavalente se asocia a una concentración promedio de 15 ó 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina al término del período de exposición, respectivamente. (Esta relación sólo es válida para grupos.) Después de la exposición a 0,025 mg/m^3 de cromo hexavalente, el valor inferior del límite de confianza del 95 % es de unos 5 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina. Otro estudio en soldadores de acero inoxidable halló que una concentración urinaria de cromo del orden de 40 $\mu\text{g}/\text{l}$ corresponde a una exposición promedio de 0,1 mg/m^3 de trióxido de cromo.

El cromo hexavalente atraviesa con rapidez las membranas celulares pero, una vez en el interior de la célula, es reducido a cromo trivalente. La concentración de cromo en los eritrocitos podría ser un indicador de la intensidad de la exposición al cromo hexavalente durante la vida de los eritrocitos, pero ello no se aplica al cromo trivalente.

Todavía no se ha evaluado la utilidad del control del cromo en orina para la estimación del riesgo para la salud.

Cobalto

Una vez absorbido, por inhalación y en cierto grado por vía oral, el cobalto (que tiene un semiperíodo biológico de unos pocos días) se elimina principalmente por la orina. La exposición a compuestos solubles de cobalto da lugar a un aumento de la concentración de este metal en la sangre y en la orina.

Las concentraciones de cobalto en sangre y en orina dependen principalmente de la exposición reciente. En los sujetos sin exposición profesional, el cobalto urinario suele ser inferior a 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina y el cobalto sérico/plasmático es inferior a 0,05 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Con exposiciones TWA de 0,1 mg/m^3 y 0,05 mg/m^3 , se han descrito respectivamente niveles urinarios medios que oscilan desde 30 a 75 $\mu\text{g}/\text{l}$ y desde 30 a 40 $\mu\text{g}/\text{l}$ (utilizando muestras recogidas al término de la jornada laboral). El momento del muestreo es importante, ya que existe un aumento progresivo de los niveles urinarios de cobalto durante la semana laboral.

En los trabajadores expuestos a óxido de cobalto, sales de cobalto o polvo de metal cobalto en una refinería, se halló que una concentración TWA de 0,05 mg/m^3 daba lugar a una concentración promedio de cobalto de 33 y de 46 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina en la orina recogida al término de la jornada del lunes y del viernes, respectivamente.

Plomo

El plomo inorgánico, un tóxico acumulativo absorbido por los pulmones y por el tracto gastrointestinal, es sin duda el metal más estudiado; por ello, la fiabilidad de los métodos para evaluar la exposición reciente o la cantidad corporal de plomo por métodos biológicos es la mayor registrada entre todos los contaminantes metálicos.

En una situación de exposición estable, el plomo en sangre total se considera como el mejor indicador de la concentración de este metal en los tejidos blandos y, por tanto, de exposición reciente. Sin embargo, el incremento de los niveles sanguíneos de plomo (Pb-S) decrece progresivamente al aumentar los niveles de exposición al mismo. Cuando la exposición profesional ha sido prolongada, el cese de la misma no se asocia necesariamente a un retorno del Pb-S al valor previo a la exposición (basal), debido a la continua liberación de plomo procedente de los depósitos tisulares. Los niveles sanguíneos y urinarios normales de plomo son inferiores en general a 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ y 50 $\mu\text{g}/\text{g}$

de creatinina, respectivamente. Estos niveles pueden variar en función de los hábitos dietéticos y del lugar de residencia de los sujetos. La OMS ha propuesto 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ como concentración tolerable máxima de plomo en sangre para los trabajadores varones adultos, y de 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ para las mujeres en edad fértil. En los niños, concentraciones más bajas se han asociado a efectos adversos sobre el sistema nervioso central. El nivel de plomo en la orina aumenta de forma exponencial con el aumento del Pb-S y, en situación estable, es principalmente reflejo de una exposición reciente.

La cantidad de plomo excretada por la orina después de la administración de un agente quelante (p. ej., CaEDTA) refleja las reservas movilizables de plomo. En sujetos control, la cantidad excretada por orina en 24 horas después de la administración intravenosa de un gramo de EDTA no suele superar los 600 μg . Parece que, bajo exposición constante, los valores de plomo capaces de experimentar quelación reflejan sobre todo la suma total de plomo en sangre y tejidos blandos, con sólo una pequeña fracción derivada de los huesos.

Se ha desarrollado una técnica de fluorescencia por rayos-X para determinar la concentración de plomo en los huesos (falanges, tibia, calcáneo, vértebras) pero, en la actualidad, el límite de detección de la misma limita su utilización a las personas con exposición profesional.

Se ha propuesto la determinación de plomo en el cabello como método para evaluar la reserva movilizable de este metal. Sin embargo, en el ámbito profesional, resulta difícil distinguir entre el plomo de incorporación endógena al cabello y el simplemente adsorbido sobre su superficie.

Se ha utilizado la determinación de la concentración de plomo en la dentina que rodea la pulpa de los dientes de leche para calcular la exposición al plomo durante la primera infancia.

Para evaluar la intensidad de la exposición al plomo se pueden utilizar también parámetros que reflejen la interferencia de este metal en los procesos biológicos. Los parámetros biológicos empleados en la actualidad son la coproporfirina en orina (COPRO-U), el ácido delta-aminolevulínico en orina (ALA-U), la protoporfirina eritrocitaria (EP, o protoporfirina zinc), el ácido delta-aminolevulínico dehidratasa (ALAD), y la pirimidina-5'-nucleotidasa (P5N) en los eritrocitos. En situaciones estables, los cambios en estos parámetros tienen una correlación positiva (COPRO-U, ALA-U, EP) o negativa (ALAD, P5N) con los niveles sanguíneos de plomo. La excreción urinaria de COPRO (sobre todo, el isómero III) y de ALA comienza a aumentar cuando la concentración sanguínea de plomo alcanza unos 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. La protoporfirina eritrocitaria comienza a aumentar significativamente a niveles sanguíneos de plomo de unos 35 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ en varones y de 25 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ en mujeres. Una vez terminada la exposición profesional al plomo, permanece elevada de forma desproporcionada con relación a los niveles reales de plomo en sangre. En este caso, el nivel de EP tiene una mejor correlación con la cantidad de plomo susceptible de quelación excretado por la orina que con el plomo en sangre.

El déficit ligero de hierro también produce una concentración elevada de protoporfirina en los eritrocitos. Las enzimas de dichos eritrocitos, ALAD y P5N, son muy sensibles a la acción inhibitoria del plomo. Dentro del rango de niveles sanguíneos de plomo de 10 a 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, existe una estrecha correlación negativa entre la actividad de ambas enzimas y el plomo en sangre.

Alquil plomo

En algunos países se utilizan el tetraetil plomo y el tetrametil plomo como agentes antidetonantes en los combustibles para automóviles. El plomo en sangre no es un buen indicador de

exposición al alquil plomo, mientras que el plomo en orina parece ser útil para evaluar el riesgo de sobreexposición.

Manganeso

En el contexto laboral, el manganeso penetra en el organismo principalmente a través de los pulmones; la absorción por vía gastrointestinal es pequeña y probablemente dependa de un mecanismo homeostático. La eliminación tiene lugar principalmente por la bilis, mientras que por la orina sólo se excretan pequeñas cantidades.

Las concentraciones normales de manganeso en orina, sangre y suero o plasma suelen ser inferiores a 3 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina, 1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ y 0,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, respectivamente.

Parece que, en el plano individual, ni el manganeso en sangre ni el manganeso en orina tienen correlación con los parámetros de exposición externa.

No parece haber una relación directa entre la concentración de manganeso en el material biológico y la gravedad de la intoxicación crónica por este metal. Es posible que, después de la exposición profesional al mismo, se pudieran detectar ya efectos adversos sobre el sistema nervioso central a niveles biológicos próximos a los valores normales.

Mercurio metálico y sus sales inorgánicas

La principal ruta de captación del mercurio metálico es la inhalación. La absorción gastrointestinal es despreciable. Las sales de mercurio inorgánico pueden ser absorbidas a través de los pulmones (inhalación de aerosol de mercurio inorgánico), o por el tracto gastrointestinal. Es posible la absorción cutánea de mercurio metálico y de sus sales inorgánicas.

El semiperíodo biológico del mercurio es del orden de dos meses en el riñón, pero mucho más prolongado en el sistema nervioso central.

El mercurio inorgánico se excreta principalmente por las heces y la orina. También se excretan pequeñas cantidades por las glándulas salivares, lacrimales y sudoríparas. En condiciones de exposición crónica existe, al menos a nivel de grupo, una relación entre la intensidad de la exposición reciente al vapor de mercurio y la concentración de mercurio en sangre u orina. Las primeras investigaciones, durante las cuales se utilizaron muestras estáticas para controlar el aire de las salas de trabajo en general, demostraron que una concentración promedio de mercurio-aire (Hg -aire) de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ corresponde a unos niveles promedio de mercurio en sangre (Hg -S) y en orina (Hg -U) de 6 $\mu\text{g Hg}/100\text{ ml}$ y de 200 a 260 $\mu\text{g}/\text{l}$, respectivamente. Observaciones más recientes, en particular las que evalúan la contribución del microambiente externo próximo a las vías respiratorias de los trabajadores, indican que la relación de mercurio en aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)/orina ($\mu\text{g}/\text{g}$ creatinina)/sangre ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) es de aproximadamente 1/1,2/0,045.

Diversos estudios epidemiológicos en trabajadores expuestos a vapor de mercurio han demostrado que, para la exposición prolongada, los niveles de efecto crítico de Hg -U y de Hg -S son de unos 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina y de 2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, respectivamente.

Sin embargo, algunos estudios recientes parecen indicar que ya es posible observar signos de efectos adversos sobre el sistema nervioso central o sobre el riñón con un nivel urinario de mercurio inferior a 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina.

Los niveles normales en orina y en sangre suelen ser inferiores a 5 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina y a 1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, respectivamente. Estos valores pueden variar en función del consumo de pescado y del número de empastes dentarios con amalgama de mercurio.

Compuestos orgánicos de mercurio

Los compuestos orgánicos de mercurio se absorben fácilmente por todas las vías. En la sangre, se encuentran principalmente en los eritrocitos (alrededor del 90 %). Es preciso hacer una distinción, no obstante, entre los compuestos alquilicos de cadena corta (principalmente metil mercurio), que son muy estables y resistentes a la biotransformación, y los derivados aril o alcoxilalquil, que liberan mercurio inorgánico *in vivo*. Para estos últimos compuestos, la concentración de mercurio, tanto en sangre como en orina, posiblemente sea indicativa de la intensidad de la exposición.

En condiciones estables, el mercurio en sangre total y en el cabello tiene una buena correlación con la cantidad corporal total de metil mercurio y con el riesgo de que aparezcan signos de intoxicación por este compuesto. En las personas expuestas crónicamente a alquil mercurio, los signos más precoces de intoxicación (parestias, alteraciones sensoriales) pueden aparecer cuando el nivel de mercurio en sangre y en el cabello supera los 20 µg/100 ml y los 50 µg/g, respectivamente.

Níquel

El níquel no es un tóxico acumulativo y casi toda la cantidad absorbida se excreta principalmente por la orina, con un semiperíodo biológico de 17 a 39 horas. En los sujetos no sometidos a exposición profesional, las concentraciones urinarias y plasmáticas de níquel suelen ser inferiores a 2 µg/g de creatinina y a 0,05 µg/100 ml, respectivamente.

Las concentraciones de níquel en plasma y en orina son buenos indicadores de exposición reciente al níquel metálico y a sus compuestos solubles (p. ej., durante la galvanización de níquel o la producción de baterías de níquel). Los valores dentro de los límites normales suelen indicar una exposición no significativa, mientras que los valores aumentados indican sobreexposición.

Para los trabajadores expuestos a compuestos solubles de níquel, se ha intentado proponer un valor límite biológico de 30 µg/g de creatinina (al final de la jornada) en orina.

En los trabajadores expuestos a compuestos de níquel ligeramente solubles o insolubles, los niveles elevados en los fluidos corporales suelen indicar una absorción significativa o una liberación progresiva de la cantidad almacenada en los pulmones; no obstante, se pueden depositar cantidades significativas de níquel en el tracto respiratorio (cavidades nasales, pulmones) sin una elevación significativa de su concentración plasmática o urinaria. Por tanto, los valores "normales" se deben interpretar con precaución y no indican necesariamente la ausencia de riesgos para la salud.

Selenio

El selenio es un oligoelemento esencial. Sus compuestos solubles parecen absorberse fácilmente por los pulmones y por el tracto gastrointestinal. El selenio se excreta principalmente por la orina, pero cuando la exposición es muy alta se puede excretar también en el aire exhalado, en forma de vapor de dimetilselenuro. Las concentraciones normales en suero y en orina dependen de la ingesta diaria, que puede variar considerablemente en las diferentes partes del mundo, pero en general son inferiores a 15 µg/100 ml y a 25 µg/g de creatinina, respectivamente. La concentración en orina es sobre todo reflejo de exposición reciente. Todavía no se ha establecido la relación entre la intensidad de la exposición y la concentración de selenio en orina.

Parece que la concentración en plasma (o suero) y orina refleja principalmente una exposición a corto plazo, mientras que el contenido en selenio de los eritrocitos refleja una exposición más prolongada.

La determinación de selenio en sangre u orina proporciona cierta información sobre la situación de este metal. En la actualidad, se suele utilizar más para detectar un déficit que una sobreexposición. Puesto que los datos existentes relativos al riesgo para la salud de la exposición prolongada al selenio y a la relación entre riesgo potencial para la salud y niveles en medios biológicos son muy limitados, no se puede proponer un valor umbral biológico.

Vanadio

En la industria, el vanadio se absorbe principalmente por vía pulmonar. La absorción oral parece baja (menos del 1 %). Se excreta por la orina, con un semiperíodo biológico de unas 20 a 40 horas, y en menor grado por las heces. El vanadio urinario parece ser un buen indicador de exposición reciente, pero todavía no se ha establecido suficientemente la relación entre su captación y los niveles en orina. Se ha señalado que la diferencia entre las concentraciones urinarias antes del turno y después de éste permite evaluar la exposición durante la jornada de trabajo, mientras que el vanadio urinario determinado dos días después del cese de la exposición (lunes por la mañana) reflejaría la acumulación del metal en el organismo. En las personas no sometidas a exposición profesional, la concentración urinaria suele ser inferior a 1 µg/g de creatinina. Se ha propuesto un valor límite biológico provisional de 50 µg/g de creatinina (al término de la jornada) para el vanadio en orina.

DISOLVENTES ORGANICOS

Masayuki Ikeda

Introducción

Los disolventes orgánicos son volátiles y generalmente solubles en las grasas corporales (lipofílicos), aunque algunos, como el metanol y la acetona, son asimismo hidrosolubles (hidrofílicos). Se utilizan mucho, no sólo en la industria, sino también en productos de consumo, como pinturas, tintas, diluyentes, desengrasantes, agentes de limpieza en seco, quitamanchas, repelentes y similares. Aunque en relación con ellos es posible aplicar el control biológico para detectar posibles efectos sobre la salud, como los que afectan al hígado y al riñón, desde el punto de vista de la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos profesionalmente es preferible utilizar el mencionado control biológico para controlar la "exposición", no para proteger la salud, dado que se trata de un método lo bastante sensible para alertar mucho antes de que se produzcan tales efectos. También la exploración selectiva de los trabajadores para la detección de los que presentan una sensibilidad elevada (véase la sección sobre los marcadores de "sensibilidad") a la toxicidad por disolventes puede contribuir a la protección de su salud.

Resumen de toxicocinética

Los disolventes orgánicos son en general volátiles en condiciones normales, aunque la volatilidad varíe de unos a otros. Por tanto, la principal vía de exposición en el ámbito industrial es la inhalación. La tasa de absorción por la pared alveolar pulmonar es mucho más alta que por la pared del tracto gastrointestinal; para muchos disolventes habituales, como el tolueno, se considera normal una tasa de absorción pulmonar de un 50 %. Algunos, como el disulfuro de carbono y la N,N-dimetilformamida en estado líquido, pueden atravesar la piel intacta del ser humano en cantidades suficientes para ser tóxicas.

Cuando se absorben estos disolventes, una parte se exhala con la respiración sin sufrir biotransformación alguna, pero la mayor

parte se distribuye por los órganos y tejidos ricos en lípidos como consecuencia de su lipofilia. La biotransformación tiene lugar principalmente en el hígado (y, en menor grado, en otros órganos), haciéndose la molécula de disolvente más hidrófila, normalmente por un proceso de oxidación seguido de conjugación, y siendo excretada por los riñones a la orina en forma de metabolitos. Una pequeña parte se puede eliminar sin cambios por la orina.

Por tanto, desde un punto de vista práctico se dispone de tres materiales biológicos, orina, sangre y aire exhalado, para el control de la exposición a los disolventes. Otro factor relevante para la selección del material biológico es la velocidad de desaparición de la sustancia absorbida, medida por el semiperíodo biológico, es decir, el tiempo que necesita una sustancia para disminuir a la mitad su concentración original, es un parámetro cuantitativo. Así, los disolventes desaparecen del aire exhalado mucho antes que sus correspondientes metabolitos de la orina, lo que significa que tienen una semivida mucho más corta. Dentro de los metabolitos urinarios, el semiperíodo biológico varía dependiendo de la rapidez con que se metabolice el compuesto original, de modo que, con frecuencia, el momento del muestreo en relación con la exposición tiene una importancia crítica (véase más adelante). Un tercer aspecto que se ha de tener en cuenta al elegir un material biológico es la especificidad de la sustancia química objeto del análisis en relación con la exposición. Por ejemplo, el ácido hipúrico es un marcador de exposición al tolueno utilizado desde hace mucho tiempo, pero no sólo se forma naturalmente en el organismo, sino que también puede proceder de fuentes no laborales, como algunos aditivos de los alimentos, por lo cual ya no se considera como un marcador fiable cuando la exposición al tolueno es baja (inferior a $50 \text{ cm}^3/\text{m}^3$). En términos generales, los metabolitos urinarios han sido los más utilizados como indicadores de exposición a diversos disolventes orgánicos. El disolvente en la sangre se analiza como medida cualitativa de exposición, porque suele permanecer menos tiempo en la misma y refleja mejor la exposición aguda, mientras que el disolvente en el aire exhalado es difícil de utilizar para calcular la exposición promedio, ya que su concentración en el aliento disminuye con mucha rapidez una vez concluida la exposición. El disolvente en la orina resulta prometedor como medida de la exposición, pero necesita su validación.

Pruebas de exposición biológica para disolventes orgánicos

Para aplicar el control biológico a la exposición a disolventes, es importante el momento del muestreo, como ya se ha indicado. En la Tabla 27.2 se muestran los momentos de muestreo recomendados para los disolventes habituales en los controles de exposición diaria en el trabajo. Cuando se va a analizar el propio disolvente, es preciso estar atento para evitar las posibles pérdidas (p. ej., evaporación en el aire ambiente), así como la contaminación (p. ej., disolución del aire ambiente en el interior de la muestra) durante el proceso de manipulación de la muestra. En caso de que se precise transportar la muestra a un laboratorio distante o se haya de almacenar antes del análisis, se ha de tener cuidado para evitar pérdidas. Para los metabolitos se recomienda la congelación, mientras que para el análisis del disolvente se recomienda la refrigeración (pero no la congelación) en un envase hermético sin espacio aéreo (o, preferiblemente, en un vial de espacio de cabeza). En el análisis químico, el control de calidad es esencial para obtener resultados fiables (para más detalles, véase el artículo "Garantía de calidad" en este mismo capítulo). La información sobre los resultados debe hacerse respetando la ética (véase el capítulo *Aspectos éticos* en esta *Enciclopedia*).

Tabla 27.2 • Algunos ejemplos de sustancias químicas diana para el control biológico y momentos de muestreo.

Disolvente	Sustancia química diana	Orina/sangre	Momento del muestreo ¹
Disulfuro de carbono	Acido 2-tiazolidin-4-carboxílico	Orina	J V
N,N-dimetilformamida	N-metilformamida	Orina	L M X J V
2-etoxietanol y su acetato	Acido etoxiacético	Orina	J V (final del último turno)
Hexano	2,4-hexanodiona	Orina	L M X J V
	Hexano	Sangre	confirmación de la exposición
Metanol	Metanol	Orina	L J X J V
Estireno	Acido mandélico	Orina	J V
	Acido fenilglicoxílico	Orina	J V
	Estireno	Sangre	confirmación de la exposición
Tolueno	Acido hipúrico	Orina	M X J V
	<i>o</i> -cresol	Orina	M X J V
	Tolueno	Sangre	confirmación de la exposición
	Tolueno	Orina	M X J V
Tricloroetileno	Acido tricloroacético (TCA)	Orina	J V
	Total de compuestos triclorados (suma de TCA y tricloroetanol libre y conjugado)	Orina	J V
	Tricloroetileno	Sangre	confirmación de la exposición
Xilenos ²	Acidos metilhipúricos	Orina	M X J V
	Xilenos	Sangre	M X J V

¹ Final del turno de trabajo salvo indicación en contrario; los días de la semana indican los días de muestreo preferibles.

² Tres isómeros, por separado o en cualquier combinación.

Fuente: Resumido de OMS 1996.

Para muchos disolventes existen varios métodos analíticos establecidos. Estos varían según la sustancia química, aunque en casi todos los desarrollados recientemente se utiliza para la separación por cromatografía gaseosa (CG) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se recomienda utilizar un muestreador automático y un procesador de datos para obtener un buen control de calidad en el análisis químico. Cuando se va a analizar el propio disolvente en sangre o en orina, es muy conveniente la aplicación de una técnica de espacio de cabeza en la CG (CG de espacio de cabeza), sobre todo si el disolvente es bastante volátil. En la Tabla 27.3 se presentan algunos ejemplos de los métodos establecidos para los disolventes habituales.

Evaluación

Se puede establecer una relación lineal de los indicadores de exposición (reseñados en la Tabla 27.3) con la intensidad de la misma para los correspondientes disolventes, ya sea realizando una encuesta entre los trabajadores expuestos profesionalmente a ellos, ya sea mediante la exposición experimental de voluntarios humanos. En este sentido, la ACGIH (1994) y la DFG (1994), por ejemplo, han establecido el índice biológico de exposición (BEI) y

Tabla 27.3 • Algunos ejemplos de métodos analíticos para el control biológico de la exposición a disolventes orgánicos.

Disolvente	Sustancia química diana	Sangre/orina	Método analítico
Disulfuro de carbono	2-Tiotiazolidina-ácido 4-carboxílico	Orina	Cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta (UV-HPLC)
N,N-dimetilformamida	N-metilformamida	Orina	Cromatografía de gases con detección termiónica de llama (FTD-GC)
2-etoxietanol y su acetato	Acido etoxiacético	Orina	Extracción, derivación y cromatografía de gases con detección por ionización de llama (FID-GC)
Hexano	2,4-hexanodiona	Orina	Extracción, (hidrólisis) y FID-GC
	Hexano	Sangre	FID-GC con muestreo automático
Metanol	Metanol	Orina	GC-FID con muestreo automático
Estireno	Acido mandélico	Orina	Desalado y UV-HPLC
	Acido fenilglicólico	Orina	Desalado y UV-HPLC
	Estireno	Sangre	CG-FID con muestreo automático
Tolueno	Acido hipúrico	Orina	Desalado y HPLC-UV
	o-cresol	Orina	Hidrólisis, extracción y CG-FID
	Tolueno	Sangre	CG-FID con muestreo automático
	Tolueno	Orina	CG-FID con muestreo automático
Tricloroetileno	Acido tricloroetileno (TCA)	Orina	Colorimetría o esterificación y cromatografía de gases con detección de captura electrónica (ECD-GC)
	Total de compuestos triclorados (suma de TCA y tricloroetanol libre y conjugado)	Orina	Oxidación y colorimetría, o hidrólisis, oxidación, esterificación y ECD-GC
	Tricloroetileno	Sangre	ECD-GC con muestreo automático
Xilenos	Acidos metilhipúricos (tres isómeros, por separado o combinados)	Orina	GC-FID con muestreo automático

Fuente: Resumido de OMS 1996.

el valor biológico de tolerancia (BTV), respectivamente, como los valores de las muestras biológicas que son equivalentes al límite de exposición profesional para las sustancias químicas aerotransportadas, es decir, el valor límite umbral (TLV) y la concentración máxima en el lugar de trabajo (MAK), respectivamente. Se sabe,

no obstante, que el nivel de la sustancia química diana en las muestras obtenidas en personas no expuestas puede variar en función, por ejemplo, de costumbres locales (p. ej., dieta) y que puede haber diferencias étnicas en el metabolismo del disolvente. Por tanto, es aconsejable establecer valores límite mediante el estudio de la población local implicada.

Al evaluar los resultados es preciso excluir cuidadosamente la existencia de exposición no profesional al disolvente (p. ej., por utilización de productos de consumo que lo contengan, o por inhalación intencionada) y la exposición a sustancias químicas que den origen a los mismos metabolitos (p. ej., algunos aditivos alimentarios). En caso de que exista una gran falta de correspondencia entre la intensidad de la exposición al vapor y los resultados del control biológico, la diferencia puede indicar la posibilidad de absorción cutánea. El consumo de cigarrillos inhibe el metabolismo de algunos disolventes (p. ej., tolueno), mientras que la ingesta aguda de etanol puede inhibir de forma competitiva el metabolismo del metanol.

SUSTANCIAS QUÍMICAS GENOTÓXICAS ●

Marja Sorsa

Para el control biológico en el ser humano se utilizan muestras de fluidos corporales o de otro material biológico de fácil obtención, bien para la determinación de la exposición a sustancias específicas o inespecíficas y/o de sus metabolitos, o bien para la determinación de los efectos biológicos de esa exposición. El control biológico permite calcular la exposición individual total a través de diferentes vías (pulmones, piel, aparato digestivo) y fuentes (aire, dieta, forma de vida, u ocupación). También se sabe que, en situaciones de exposición compleja, presentes a menudo en los lugares de trabajo, diferentes agentes de exposición pueden interactuar unos con otros, aumentando o inhibiendo los efectos de los distintos compuestos. Además, dado que los individuos difieren en su constitución genética, muestran variabilidad en su respuesta a las exposiciones químicas. Por tanto, quizá sea más razonable buscar los efectos precoces directamente en los individuos o grupos expuestos que tratar de predecir los peligros potenciales de los complejos patrones de exposición a partir de datos pertenecientes a los distintos compuestos. Esta es una ventaja del biocontrol genético de los efectos precoces, método que emplea técnicas centradas en la lesión citogenética, mutaciones puntuales o aductos del ADN en tejidos humanos (véase el artículo "Principios generales", en este mismo capítulo).

¿Qué es la genotoxicidad?

La genotoxicidad de los agentes químicos es una característica química intrínseca, basada en el potencial electrofílico del agente para unirse con puntos nucleofílicos de macromoléculas celulares tales como el ácido desoxirribonucleico, ADN, el portador de la información hereditaria. La genotoxicidad es, por tanto, la toxicidad que se manifiesta en el material genético de las células.

La definición de genotoxicidad, tal como se comentó en un informe de consenso (IARC 1992), es amplia, e incluye efectos tanto directos como indirectos sobre el ADN: (1) la inducción de mutaciones (genéticas, cromosómicas, genómicas, recombinantes), que a nivel molecular son similares a los acontecimientos que se sabe están implicados en la carcinogénesis, (2) acontecimientos vicarios indirectos asociados a la mutagénesis (p. ej., síntesis de ADN no pautada (UDS), e intercambio de cromátidas hermanas (SCE), o (3) lesión del ADN (p. ej., la formación de aductos), que pueden dar lugar finalmente a mutaciones.

Genotoxicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad

Las mutaciones son cambios hereditarios permanentes en las líneas celulares, ya sea horizontalmente en las células somáticas o verticalmente en las células germinales (sexuales) del organismo. Pueden afectar, pues, al propio organismo a través de cambios en las células corporales, o bien pasar a otras generaciones a través de la alteración de las células sexuales. La genotoxicidad, por tanto, precede a la mutagenicidad, aunque en su mayor parte se repara y no llega a expresarse en forma de mutaciones. Las mutaciones somáticas están inducidas a nivel celular y, en el acontecimiento que puede llevar a la muerte celular o a la aparición de procesos malignos, pueden manifestarse como diversos trastornos de los tejidos o del propio organismo. Se cree que están relacionadas con los efectos del envejecimiento o con la producción de placas ateroscleróticas (véase la Figura 27.3 y el capítulo sobre *Cáncer*).

Las mutaciones en la línea celular germinal pueden transferirse al cigoto, el huevo fertilizado, y expresarse en la generación hija (véase también el capítulo *Sistema reproductor*). Los trastornos mutacionales más importantes encontrados en el recién nacido están producidos por la malsegregación de cromosomas durante la gametogénesis (desarrollo de las células germinales) y dan lugar a graves síndromes cromosómicos (p. ej., trisomía 21 o síndrome de Down, y monosomía X o síndrome de Turner).

El paradigma de genotoxicología por exposición a efectos previstos se puede simplificar tal como se muestra en la Figura 27.3.

La relación entre genotoxicidad y carcinogenicidad está bien demostrada por diversos datos indirectos de investigación, tal como se muestra en la Figura 27.4.

Esta correlación proporciona la base para la aplicación de los biomarcadores de genotoxicidad al control biológico como indicadores del peligro de cáncer.

Toxicidad genética en la identificación del peligro

El papel de los cambios genéticos en la carcinogénesis subraya la importancia de las pruebas de toxicidad genética en la

Figura 27.3 • Representación esquemática del paradigma científico de la toxicología genética y el efecto sobre la salud humana.

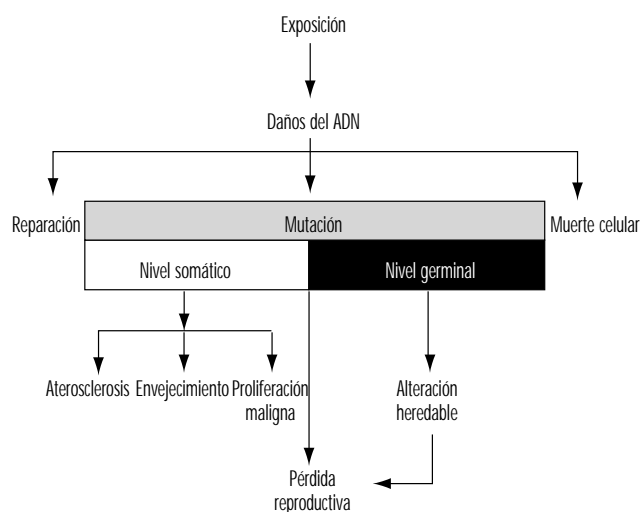


Figura 27.4 • Interrelaciones entre genotoxicidad y carcinogenicidad.



identificación de cancerígenos potenciales. Se han desarrollado diversos métodos de prueba a corto plazo que permiten detectar algunos de los criterios de valoración de genotoxicidad supuestamente relacionados con la carcinogénesis.

Se han llevado a cabo varios estudios para comparar la carcinogenicidad de sustancias químicas con los resultados obtenidos al examinarlas en pruebas a corto plazo. La conclusión general ha sido que, a falta de una prueba única validada que proporcione información sobre todos los criterios de evaluación

Tabla 27.4 • Genotoxicidad de los compuestos químicos evaluados en los Suplementos 6 y 7 de las monografías IARC (1986).

Clasificación de la carcinogenicidad	Relación entre evidencia de genotoxicidad/carcinogenicidad	%
1: cancerígenos humanos	24/30	80
2A: probables cancerígenos humanos	14/20	70
2B: posibles cancerígenos humanos	72/128	56
3: no clasificable	19/66	29

genéticos antes mencionados, es preciso comprobar cada sustancia química en más de un ensayo. Asimismo, el valor de las pruebas de toxicidad genética a corto plazo para la predicción de carcinogenicidad química ha sido debatido y revisado en repetidas ocasiones. De acuerdo con tales revisiones, un grupo de trabajo de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) llegó a la conclusión de que la mayor parte de los cancerígenos humanos dan resultados positivos en las pruebas a corto plazo utilizadas habitualmente, tales como el análisis de *Salmonella* y los ensayos de aberración cromosómica (Tabla 27.4). Sin embargo, es preciso tener en cuenta que los cancerígenos epigenéticos —como son los compuestos hormonalmente activos que pueden aumentar la actividad genotóxica sin ser ellos mismos genotóxicos— no se pueden detectar mediante las pruebas a corto plazo, las cuales sólo miden la actividad genotóxica intrínseca de una sustancia.

Biocontrol genético

El control genético utiliza métodos de toxicología genética para el control biológico de los efectos genéticos o para la evaluación de la exposición genotóxica en un grupo de individuos con exposición definida en el lugar de trabajo, en el ambiente o en la forma de vida. Por tanto, tiene la posibilidad de identificar precozmente las exposiciones genotóxicas de un grupo de personas y permite la identificación de poblaciones de alto riesgo y, por tanto, de prioridades de intervención. La utilización de biomarcadores de predicción en una población expuesta está justificada para ahorrar tiempo (en comparación con las técnicas

Tabla 27.5 • Biomarcadores utilizados en el control genético de exposiciones genotóxicas y muestras de células y tejidos más utilizadas.

Marcador de control genético	Muestras celulares/tisulares
Aberraciones cromosómicas (CA)	Linfocitos
Intercambio de cromátidas hermanas (SCE)	Linfocitos
Micronúcleos (MN)	Linfocitos
Mutaciones puntuales (p. ej., gen HPRT)	Linfocitos y otros tejidos
Aductos del ADN	ADN aislado de células/tejidos
Aductos de proteínas	Hemoglobina, albúmina
Roturas de cadenas de ADN	ADN aislado de células/tejidos
Activación de oncogenes	ADN o proteínas específicas aisladas
Mutaciones/oncoproteínas	Diversas células y tejidos
Reparador de ADN	Células aisladas de muestras de sangre

epidemiológicas) y para evitar efectos finales innecesarios, como el cáncer (Figura 27.5).

Los métodos utilizados actualmente para el biocontrol de la exposición genotóxica y de los efectos biológicos precoces se reseñan en la Tabla 27.5. Las muestras empleadas deben cumplir varios criterios, entre ellos la facilidad de obtención y su comparabilidad con el tejido diana.

Los tipos de lesión del ADN identificables a escala molecular son la formación de aductos del ADN y la reorganización de la secuencia de ADN. Ambas lesiones se pueden detectar mediante mediciones de los aductos de ADN por diversas técnicas, como el posmarcado con 32P o la detección de anticuerpos monoclonales frente a los aductos de ADN. La medición de las roturas de la cadena de ADN se realiza convencionalmente utilizando elución alcalina o análisis de desovillado. Las mutaciones se pueden detectar obteniendo la secuencia de ADN de un gen específico, como el gen HPRT.

Han aparecido diversos informes metodológicos en los que se comentan con detalle las técnicas de la Tabla 27.5 (CCE 1987; IARC 1987, 1992, 1993).

La genotoxicidad también se puede controlar indirectamente mediante la medición de aductos de proteínas, es decir, en hemoglobina en lugar del ADN, o mediante el control de la actividad reparadora del ADN. En todos los casos, los resultados se deben aplicar al desarrollo de condiciones laborales seguras.

Biocontrol citogenético

Existe una relación teórica y empírica del cáncer con la lesión cromosómica. Los acontecimientos mutágenos que alteran la actividad o la expresión de los genes del factor de crecimiento son pasos clave de la carcinogénesis. Numerosos tipos de cáncer se han asociado a aberraciones cromosómicas específicas o inespecíficas. En varias enfermedades hereditarias humanas, la inestabilidad cromosómica se asocia a una mayor sensibilidad al cáncer.

El examen citogenético de las personas expuestas a sustancias químicas o a radiaciones cancerígenas y/o mutagénicas puede mostrar efectos sobre su material genético. Los estudios de aberración cromosómica en las personas expuestas a radiaciones

Figura 27.5 • La predictividad de los biomarcadores permite adoptar medidas preventivas para reducir el riesgo para la salud de las poblaciones humanas.

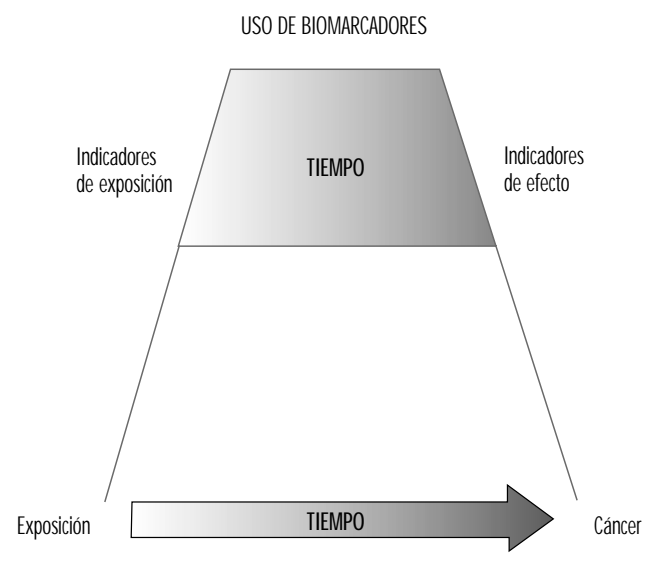
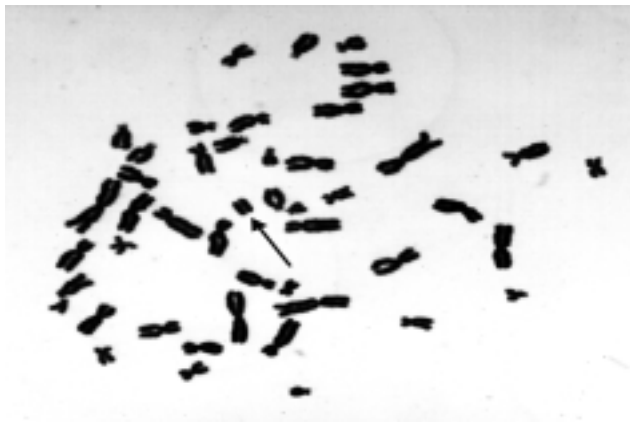


Figura 27.6 • Cromosomas linfocíticos humanos en metafase; se observa una mutación cromosómica inducida (fragmento acéntrico indicado por la flecha).



ionizantes se han aplicado a la dosimetría biológica durante decenios, pero hasta ahora sólo se dispone de resultados positivos bien documentados para un número limitado de cancerígenos químicos.

Entre las lesiones cromosómicas identificables al microscopio se encuentran las aberraciones cromosómicas (CA) estructurales, en las que se ha producido un cambio importante de la morfología (forma) de un cromosoma, y los intercambios de cromátidas hermanas (SCE), o intercambio simétrico de material cromosómico entre dos cromátidas hermanas; los micronúcleos (MN) pueden derivarse de fragmentos de cromosoma acéntricos o de la falta de cromosomas completos. Estos tipos de cambios se ilustran en la Figura 27.6.

Los linfocitos humanos en sangre periférica son células adecuadas para los estudios de vigilancia, debido a su fácil obtención y a su capacidad de integrar la exposición durante una vida relativamente prolongada. La exposición a diversos mutágenos químicos puede dar lugar a una mayor frecuencia de CA y/o SCE en los linfocitos de la sangre de los individuos expuestos. Asimismo, la extensión de la lesión tiene una relación aproximada con la exposición, aunque esto sólo se ha demostrado para algunas sustancias químicas.

Cuando las pruebas citogenéticas en los linfocitos de sangre periférica demuestran que el material genético se ha lesionado, los resultados se pueden utilizar para calcular el riesgo, aunque sólo a nivel de población. Una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas en una población debe ser considerada como indicativa de un mayor riesgo de cáncer, si bien las pruebas citogenéticas como tales no permiten una predicción del riesgo individual de cáncer.

El significado para la salud de la lesión genética somática, tal como se observa a través de la estrecha ventana de una muestra de linfocitos de sangre periférica, posee poco o ningún significado, dado que la mayor parte de los linfocitos portadores de una lesión genética mueren y son reemplazados.

Problemas de los estudios de biocontrol en seres humanos y su control

Para la aplicación de cualquier método de biocontrol en seres humanos es necesario un riguroso diseño del estudio, ya que son muchos los factores interindividuales no relacionados con la exposición a las sustancias químicas específicas de interés que pueden afectar a las respuestas biológicas estudiadas. Dado que estos estudios son tediosos y difíciles en muchos aspectos, es muy

importante una cuidadosa planificación previa. Para realizar estudios citogenéticos en seres humanos, un requisito previo ha de ser siempre la confirmación experimental del potencial de lesión cromosómica de los agentes causantes de la exposición.

En los estudios de biocontrol citogenético se han demostrado dos tipos principales de variaciones. La primera comprende factores técnicos asociados a discrepancias en la lectura de las preparaciones y a las condiciones del cultivo, en especial el tipo de medio, la temperatura y la concentración de sustancias químicas (como bromodesoxiuridina o citochalasin-B). También el momento del muestreo puede alterar la producción de aberraciones cromosómicas y, posiblemente, los hallazgos en cuanto a incidencia de SCE, en virtud de cambios en las subpoblaciones de linfocitos T y B. En los análisis de micronúcleos, las diferencias metodológicas (p. ej., el empleo de células binucleadas inducidas por citochalasin-B) afectan de forma bastante evidente a los resultados.

Las lesiones inducidas en el ADN de los linfocitos por la exposición química que da lugar a la formación de aberraciones cromosómicas estructurales, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos, debe persistir *in vivo* hasta que se extrae la sangre y posteriormente *in vitro* hasta que el linfocito cultivado comienza la síntesis de ADN. Es importante, por tanto, puntuar directamente las células después de la primera división (en el caso de aberraciones cromosómicas o de micronúcleos) o después de la segunda división (intercambio de cromátidas hermanas), a fin de obtener el mejor cálculo posible de la lesión inducida.

La puntuación constituye un elemento extremadamente importante en el biocontrol citogenético. Las preparaciones se deben asignar aleatoriamente y codificar para evitar en lo posible el sesgo debido al puntuador. Hay que mantener criterios de puntuación constantes y un control de la calidad y es preciso hacer análisis estadísticos y elaborar informes estandarizados. La segunda categoría de variabilidad abarca condiciones asociadas a los sujetos, tales como la edad, el sexo, la medicación y las infecciones. Las variaciones individuales también pueden deberse a una sensibilidad genética a los agentes ambientales.

Es fundamental obtener un grupo control concurrente, lo más semejante posible en factores internos como el sexo y la edad, y asimismo en factores tales como el consumo de tabaco, las infecciones virales y vacunaciones, el consumo de alcohol y de drogas y la exposición radiológica. Además, es necesario obtener cálculos cualitativos (categoría en el trabajo, años de exposición) y cuantitativos (p. ej., muestras de aire de la zona de respiración para la realización de análisis químicos y de metabolitos específicos, si es posible) o datos de exposición al posible agente o agentes genotóxicos en el lugar de trabajo. Se debe prestar atención especial al adecuado tratamiento estadístico de los resultados.

Aplicabilidad del biocontrol genético a la evaluación del riesgo de cáncer

El número de agentes que se han demostrado repetidamente como inductores de cambios citogenéticos en el ser humano es relativamente limitado, aunque la mayor parte de los cancerígenos conocidos inducen lesiones en los cromosomas de los linfocitos.

El grado de lesión depende del nivel de exposición, como se ha demostrado, por ejemplo, con el cloruro de vinilo, el benceno, el óxido de etileno y los agentes anticancerígenos alquilantes. Aun cuando los criterios de evaluación citogenética no sean muy sensibles o específicos en lo que se refiere a la detección de exposiciones en los ambientes industriales, los resultados positivos de tales pruebas han promovido la implantación de controles higiénicos incluso en ausencia de pruebas directas que

relacionen las lesiones cromosómicas somáticas con resultados adversos para la salud.

Casi todas las experiencias en la aplicación del biocontrol citogenético procede de situaciones laborales de "alta exposición". Muy pocas exposiciones han sido confirmadas por varios estudios independientes, en su mayor parte realizadas mediante biocontrol de las aberraciones cromosómicas. La base de datos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer reseña, en sus volúmenes actualizados 43-50 de las monografías IARC, un total de 14 cancerígenos profesionales en los grupos 1, 2A o 2B, para los que existen datos citogenéticos humanos positivos, en su mayor parte apoyados por la correspondiente citogenética en animales (Tabla 27.6). Esta limitada base de datos da a entender que las sustancias químicas cancerígenas tienen tendencia a ser clastogénicas y que la clastogenicidad tiende a asociarse a los cancerígenos humanos conocidos. Está bastante claro, no obstante, que no todos los cancerígenos producen lesiones citogenéticas en los seres humanos o en los animales de experimentación *in vivo*. Los casos en que los datos en animales son positivos y los hallazgos en seres humanos son negativos pueden responder a diferencias en los niveles de exposición. Asimismo, las complejas y prolongadas exposiciones de los seres humanos en los lugares de trabajo quizá no sean comparables con los experimentos a corto plazo en animales.

Los estudios de genotoxicidad en seres humanos expuestos abarcan varios criterios de evaluación distintos de los criterios de evaluación cromosómicos, como la lesión del ADN, la actividad reparadora del ADN y los aductos del ADN y de las proteínas. Algunos de estos criterios pueden ser más adecuados que otros para la predicción del peligro cancerígeno. Los cambios genéticos estables (p. ej., redistribuciones cromosómicas, deleciones y mutaciones puntuales) son muy adecuados, ya que estos tipos de lesiones se sabe que están relacionados con la carcinogénesis. La significación de los aductos del ADN depende de su identificación química y de la prueba de que proceden de la exposición. Algunos criterios de valoración, como el SCE, la UDS, la SSB o la rotura de la cadena de ADN, son indicadores y/o marcadores potenciales de acontecimientos genéticos; sin embargo, su valor es reducido en ausencia de un conocimiento mecánico de su capacidad para dar lugar a acontecimientos genéticos. Está claro que el marcador genético más adecuado en los seres humanos sería la inducción de una mutación específica que haya estado directamente asociada a carcinogenicidad del agente del estudio en roedores (Figura 27.7).

Figura 27.7 • Aplicabilidad de distintos tipos de biocontrol genético a la evaluación del riesgo de cáncer.

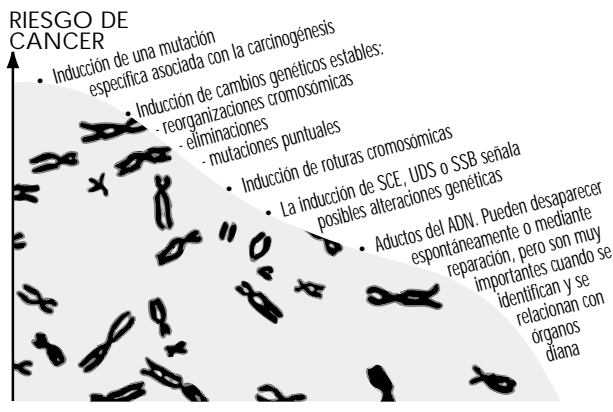


Tabla 27.6 • Cancerígenos humanos demostrados, probables y posibles para los cuales hay exposición profesional y para los cuales se han medido criterios citogenéticos en el hombre y en animales de experimentación.

Agente/exposición	Hallazgos citogenéticos ¹					
	Seres humanos			Animales		
	CA	SCE	MN	CA	SCE	MN
GRUPO 1, Cancerígenos humanos						
Arsénico y compuestos de arsénico	?	?		+		+
Amianto		?		-		-
Benzeno	+			+	+	+
Bis(clorometil)éter y clorometil metil éter (calidad técnica)	(+)			-		
Ciclofosfamida	+	+		+	+	+
Compuestos de cromo hexavalente	+	+	+	+	+	+
Melfalán	+	+		+		
Compuestos de níquel	+	-		?		
Radón	+			-		
Humo del tabaco	+	+	+		+	
Cloruro de vinilo	+	?		+	+	+
GRUPO 2A, Probables cancerígenos humanos						
Acilonitrilo	-			-		-
Adriamicina	+	+		+	+	+
Cadmio y compuestos de cadmio	-	(-)		-		
Cisplatino		+		+	+	
Epiclorohidrina	+			?	+	-
Dibromuro de etileno	-	-		-	+	-
Oxido de etileno	+	+	+	+	+	+
Formaldehido	?	?		-		-
GRUPO 2B, Posibles cancerígenos humanos						
Clorofenoxi herbicidas (2,4-D y 2,4,5-T)	-	-		+	+	-
DDT	?			+		-
Dimetilformamida	(+)				-	-
Compuestos de plomo	?	?		?	-	?
Estireno	+	?	+	?	+	+
2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-para-dioxina	?			-	-	-
Humos de soldadura	+	+		-	-	

¹ CA, aberraciones cromosómicas; SCE, intercambio de cromátidas hermanas; MN, micronúcleos. (-) = relación negativa para un estudio; - = relación negativa; (+) = relación positiva para un estudio; + = relación positiva; ? = no se pueden extraer conclusiones; casillas en blanco = no se ha estudiado. Fuente: IARC, 1987; actualizado en los volúmenes 43-50 de las monografías IARC.

Aspectos éticos del biocontrol genético

Los rápidos avances en las técnicas de genética molecular, la creciente rapidez de conocimiento de la secuencia del genoma humano y la identificación del papel de los genes supresores tumorales y de los protooncogenes en la carcinogénesis humana

suscitan problemas éticos en la interpretación, comunicación y utilización de este tipo de información personal. El rápido avance de las técnicas de análisis de los genes humanos pronto permitirá la identificación de más genes de sensibilidad hereditaria en individuos sanos asintomáticos (US Office of Technology Assessment, 1990), lo que llevará a su utilización en la exploración genética selectiva.

Surgirán muchas preguntas de contenido social y ético si la aplicación de la exploración genética selectiva se convierte pronto en una realidad. Ya en el momento actual se sospecha la existencia de unos 50 rasgos genéticos metabólicos, de polimorfismo enzimático y de reparación de ADN en las sensibilidades a enfermedades específicas, y existe una prueba diagnóstica con ADN para unas 300 enfermedades genéticas. ¿Debe procederse a una exploración genética selectiva en el lugar de trabajo? ¿Quién decide las personas que se han de someter a ella? ¿Cómo se utilizará la información en la toma de decisiones referentes al empleo? ¿Quién tendrá acceso a la información obtenida? ¿Cómo se comunicarán los resultados a la persona o personas afectadas? Muchas de estas preguntas están estrechamente relacionadas con las normas sociales y con los valores éticos vigentes. El principal objetivo debe ser la prevención de la enfermedad y del sufrimiento humano, pero se ha de mantener el respeto a la voluntad y a las premisas éticas del individuo. En la Tabla 27.7 se presentan algunas de las cuestiones éticas pertinentes que se deben responder adecuadamente antes de iniciar cualquier estudio de biocontrol en el lugar de trabajo, y que se analizan también en el capítulo *Aspectos éticos*.

Es preciso dedicar tiempo y esfuerzos a la fase de planificación de cualquier estudio de biocontrol genético, y hay que conseguir que todas las partes implicadas —trabajadores, empresas, y personal médico del lugar de trabajo— estén bien informadas con carácter previo y conozcan también los resultados a la conclusión del estudio. Con una atención adecuada y unos resultados fiables, el biocontrol genético contribuirá a garantizar unos lugares de trabajo más seguros y a mejorar la salud de los trabajadores.

● PESTICIDAS

Marco Maroni y Adalberto Ferioli

Introducción

La exposición humana a los pesticidas presenta diferentes características según que tenga lugar durante la producción industrial o durante el uso de éstos (Tabla 27.8). La formulación de productos comerciales (mediante la mezcla de principios activos con otros coformulantes) presenta ciertas características de exposición comunes con el uso de pesticidas en la agricultura. De hecho, como la formulación tiene lugar habitualmente en pequeñas industrias que fabrican muchos productos distintos en operaciones sucesivas, los trabajadores quedan expuestos a cada uno de tales pesticidas durante un periodo breve. En salud pública y agricultura, el uso de cierta variedad de compuestos suele ser la norma, aunque en aplicaciones particulares (por ejemplo, los programas de defoliación del algodón o de control de la malaria) puede utilizarse un único producto.

La medición de indicadores biológicos de exposición es particularmente útil para los usuarios de pesticidas en los casos en que las técnicas convencionales de evaluación de exposición por medio del control del aire ambiental sean poco aplicables. Casi todos los pesticidas son sustancias liposolubles que penetran a través de la piel. En estas circunstancias, la absorción percutánea

Tabla 27.7 • Algunos principios éticos relacionados con la necesidad de saber en estudios de biocontrol genético profesional.

Información proporcionada	Grupos a los que se proporciona información		
	Sujetos estudiados	Servicio de salud profesional	Empresa
Lo que se está estudiando	●	●	●
Por qué se realiza el estudio	●	●	●
Posibles riesgos asociados	●	●	●
Cofidencialidad	●	●	
Preparación para posibles mejoras de higiene, se sugieren reducciones de la exposición		●	●

(dérmica) subraya la importancia del empleo de indicadores biológicos para evaluar el grado de exposición.

Insecticidas organofosforados

Indicadores biológicos de efecto. Las colinesterasas son las enzimas diana que explican la acción tóxica que los organofosforados (OP) ejercen sobre especies de insectos y mamíferos. En el organismo humano hay dos tipos principales de colinesterasas: la acetilcolinesterasa (ACHE) y la colinesterasa plasmática (PCHE). Los OP causan efectos tóxicos en el hombre mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa sináptica del sistema nervioso. También hay acetilcolinesterasa en los eritrocitos, pero se desconoce la función que desempeñan en estas células. La colinesterasa plasmática es la denominación genérica de un grupo no homogéneo de enzimas presentes en las células gliales, el plasma, el hígado y algunos otros órganos. Los OP inhiben también la PCHE, pero esta inhibición no provoca trastornos funcionales conocidos.

La inhibición de las ACHE y PCHE hemáticas tiene una estrecha correlación con la intensidad y la duración de la exposición a los OP. Por tratarse de la misma diana molecular responsable de la toxicidad aguda de los OP en el sistema nervioso, la

Tabla 27.8 • Comparación de peculiaridades de la exposición durante la fabricación y el uso de pesticidas.

	Exposición durante la producción	Exposición durante el uso
Duración de la exposición	Continua y prolongada	Variable e intermitente
Grado de exposición	Bastante constante	Extremadamente variable
Tipo de exposición	A uno o unos pocos compuestos	A numerosos compuestos
Absorción a través de la piel	Fácil de controlar	Variable, en función de los métodos de trabajo
Control ambiental	Útil	Rara vez informativo
Control biológico	Complementa el control ambiental	Muy útil cuando lo hay

Fuente: OMS 1982a, modificado.

Tabla 27.9 • Gravedad y pronóstico de la toxicidad aguda por compuestos OP a distintos grados de inhibición de la ACHE.

Inhibición ACHE (%)	Grado de intoxicación	Síntomas clínicos	Pronóstico
50–60	Leve	Debilidad, cefalea, vahidos, náuseas, salivación, lagrimeo, miosis, espasmo bronquial moderado	Convalecencia en 1-3 días
60–90	Moderado	Debilitamiento brusco, alteraciones visuales, salivación excesiva, sudoración, vómitos, diarrea, bradicardia, hipertonia, temblores de las manos y la cabeza, alteraciones de la marcha, miosis, dolor torácico, cianosis de las membranas mucosas	Convalecencia en 1-2 semanas
90–100	Grave	Temblores bruscos, convulsiones generalizadas, trastornos psíquicos, cianosis intensiva, edema pulmonar, coma	Muerte por insuficiencia respiratoria o cardíaca

ACHE hemática es un indicador más específico que la PCHE. Sin embargo, la sensibilidad de las ACHE y PCHE hemáticas a la inhibición por parte de los OP varía en función de estos compuestos; a igualdad de concentración en sangre, unos compuestos inhiben más la ACHE y otros inhiben más la PCHE.

Hay una correlación razonable entre la actividad hemática de ACHE y los signos clínicos de toxicidad aguda (Tabla 27.9). La correlación tiende a ser mejor cuando la tasa de inhibición es más rápida. Cuando la inhibición es lenta, como ocurre en casos de exposición crónica a bajas concentraciones, la correlación con la enfermedad puede ser baja o nula. Hay que señalar que la inhibición de la ACHE hemática no predice efectos crónicos o retardados.

Tabla 27.10 • Variaciones de las actividades de ACHE y PCHE en sujetos sanos y en determinados estados fisiopatológicos.

Estado	Actividad de ACHE	Actividad de PCHE
Personas sanas		
Variación interindividual ¹	10–18 %	15–25 %
Variación intraindividual ¹	3–7 %	6 %
Diferencia entre sexos	No	10–15 % superior en varones
Edad	Reducida hasta 6 meses de edad	
Peso		Correlación positiva
Colesterol sérico		Correlación positiva
Variación estacional	No	No
Variación circadiana	No	No
Menstruación		Menor
Embarazo		Menor
Estados patológicos		
Menor actividad	Leucemia, neoplasia	Hepatopatía; uremia; cáncer; insuficiencia cardíaca; reacciones alérgicas
Mayor actividad	Policitemia; talasemia; otras discrasias hemáticas congénitas	Hipertiroidismo; otros estados de ritmo metabólico elevado

¹ Fuente: Augustinsson 1955 y Gage 1967.

Se han observado variaciones de las actividades de ACHE y PCHE en sujetos sanos y en condiciones fisiopatológicas determinadas (Tabla 27.10). Por tanto, la sensibilidad de estas pruebas como medio de control de la exposición a OP puede elevarse adoptando como referencia valores individuales previos a la exposición; a continuación se comparan las actividades de la colinesterasa después de la exposición con los valores basales individuales. Los valores de referencia de actividad de la colinesterasa en la población deben usarse sólo cuando no se conocen los niveles de la enzima previos a la exposición (Tabla 27.11).

A ser posible, las muestras de sangre se tomarán en el curso de las dos horas siguientes a la exposición; es preferible la venipunción a la extracción de sangre capilar del dedo o el lóbulo de la oreja, porque el punto de muestreo podría estar contaminado por restos de pesticida acumulados en la piel de los sujetos expuestos. Es recomendable tomar tres muestras secuenciales para establecer un valor basal normal para cada trabajador antes de la exposición (OMS 1982b).

Se conocen varios métodos analíticos para determinar los valores hemáticos de ACHE y PCHE. Según la OMS, el método espectrofotométrico de Ellman (Ellman y cols. 1961) debe utilizarse como método de referencia.

Indicadores biológicos de exposición. Para controlar la exposición a OP se ha utilizado la determinación en orina de metabolitos derivados de la porción alquilfosfato de la molécula OP o de residuos generados por hidrólisis del enlace P-X (Figura 27.8).

Metabolitos alquilfosfato. Los metabolitos alquilfosfato detectables en orina y el compuesto parental principal del que pueden originarse se recogen en la Tabla 27.12. Los alquilfosfatos de la orina son indicadores sensibles de exposición a compuestos

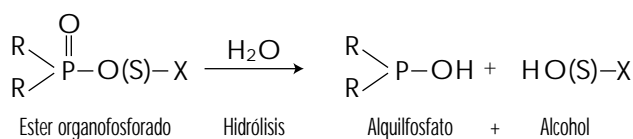
Tabla 27.11 • Actividades de la colinesterasa en sujetos sanos sin exposición a OP medidas por métodos seleccionados.

Método	Sexo	ACHE*	PCHE*
Michel ¹ (Δ pH/h)	Hombre	0,77 \pm 0,08	0,95 \pm 0,19
	Mujer	0,75 \pm 0,08	0,82 \pm 0,19
Titulometría ¹ (μ mol/min ml)	Hombre/mujer	13,2 \pm 0,31	4,90 \pm 0,02
Ellman modificado ² (UI/ml)	Hombre	4,01 \pm 0,65	3,03 \pm 0,66
	Mujer	3,45 \pm 0,61	3,03 \pm 0,68

* resultado medio, \pm desviación estándar.

Fuente: ¹ Laws 1991. ² Alcini y cols. 1988.

Figura 27.8 • Hidrólisis de insecticidas OP.



X = grupo alquilo

OP; la excreción urinaria de estos metabolitos suele ser detectable a un nivel de exposición al cual no puede detectarse la inhibición de colinesterasa plasmática o eritrocítica. Se ha medido la excreción urinaria de alquilfosfatos para distintas condiciones de exposición y para varios compuestos OP (Tabla 27.13). En unos pocos estudios se ha establecido una relación entre dosis externas de OP y concentraciones urinarias de alquilfosfatos; en algunos se ha demostrado también que hay una relación significativa entre actividad de colinesterasa y concentraciones urinarias de alquilfosfatos.

Los alquilfosfatos suelen excretarse con la orina en poco tiempo. Las muestras recogidas poco después de la jornada laboral son adecuadas para la determinación de metabolitos.

La medición de los alquilfosfatos en orina exige una técnica analítica bastante refinada, basada en la derivación de compuestos y la detección mediante cromatografía de gas-líquido (Shafik y cols. 1973a; Reid y Watts 1981).

Residuos hidrolíticos. El *p*-nitrofenol (PNP) es el metabolito fenólico del paratión, metilparatión y etilparatión, EPN. La medición del PNP en la orina (Cranmer 1970) se ha utilizado ampliamente y ha demostrado buenos resultados para evaluar la exposición al paratión. El PNP urinario tiene una buena correlación con la dosis de paratión absorbida. Con concentraciones urinarias de PNP de hasta 2 mg/l, la absorción de paratión no provoca síntomas y la reducción de actividad de colinesterasa observada es escasa o nula. La excreción del PNP es rápida, y las concentraciones urinarias de este compuesto son muy pequeñas 48 horas después de la exposición. Por tanto, las muestras de orina deben recogerse poco tiempo después de aquélla.

Tabla 27.12 • Alquilfosfatos detectables en orina como metabolitos de pesticidas OP.

Metabolito	Abreviatura	Principales compuestos parentales
Monometilfosfato	MMP	Malatión, paratión
Dimetilfosfato	DMP	Diclorvos, triclorfón, mevinfos, malaoxón, dimetoato, fenclorfos
Dietilfosfato	DEP	Paraoxón, demetón-oxón, diazinón-oxón, diclorfentión
Dimetiltiofosfato	DMTP	Fenitrotión, fenclorfos, malatión, dimetoato
Dietiltiofosfato	DETP	Diazinón, demetón, paratión, fenclorfos
Dimetilditiofosfato	DMDTP	Malatión, dimetoato, azinfos-metil
Dietilditiofosfato	DEDTP	Disulfotón, forato
Acido fenilfosfórico		Leptofos, EPN

Tabla 27.13 • Ejemplos de concentraciones urinarias de alquilfosfatos medidas en distintas condiciones de exposición a OP.

Compuesto	Condiciones de exposición	Vía de exposición	Concentraciones de metabolitos ¹ (mg/l)
Paratión ²	Intoxicación oral no mortal	Oral	DEP = 0,5 DETTP = 3,9
Disulfotón ²	Formuladores	Dérmica/ inhalación	DEP = 0,01-4,40 DETTP = 0,01-1,57 DEDTP = <0,01-0,05
Forato ²	Formuladores	Dérmica/ inhalación	DEP = 0,02-5,14 DETTP = 0,08-4,08 DEDTP = <0,01-0,43
Malatión ³	Pulverizadores	Dérmica	DMDTP = <0,01
Fenitrotión ³	Pulverizadores	Dérmica	DMP = 0,01-0,42 DMTP = 0,02-0,49
Monocrotofos ⁴	Pulverizadores	Dérmica/ inhalación	DMP = <0,04-6,3/24 h

¹ Véanse las abreviaturas en la Tabla 27.12.

² Dillon y Ho 1987.

³ Richter 1993.

⁴ Van Sittert y Dumas 1990.

Carbamatos

Indicadores biológicos de efecto. Los carbamatos comprenden insecticidas, fungicidas y herbicidas. La toxicidad de los insecticidas carbámicos se debe a la inhibición de la ACHE sináptica; los herbicidas y fungicidas carbámicos actúan según un mecanismo de toxicidad distinto. Por tanto, la valoración de la actividad de la colinesterasa en eritrocitos (ACHE) o plasma (PCHE) permite controlar únicamente los insecticidas carbámicos. La ACHE suele ser más sensible a los inhibidores de carbamato que la PCHE. Normalmente, es posible observar síntomas colinérgicos en trabajadores expuestos a carbamatos con una actividad de ACHE en sangre inferior al 70 % del nivel individual basal (OMS 1982a).

La inhibición de las colinesterasas por los carbamatos es rápidamente reversible. Por tanto, pueden obtenerse resultados negativos falsos si transcurre demasiado tiempo entre la exposición y el muestreo biológico o entre éste y el análisis. Para evitar estos problemas, se recomienda recoger muestras de sangre y analizarlas en el curso de las cuatro horas siguientes a la exposición. Deben preferirse los métodos analíticos que permiten determinar la actividad colinesterásica inmediatamente después de recoger las muestras de sangre, tal como se ha descrito para los organofosforados.

Indicadores biológicos de exposición. La medida de la excreción urinaria de metabolitos de carbamatos como método para controlar la exposición humana se ha aplicado hasta la fecha sólo a unos pocos compuestos y en estudios limitados; la Tabla 27.14 resume los datos relevantes. Como los carbamatos se excretan rápidamente con la orina, las muestras recogidas poco después del término de la exposición son las adecuadas para la determinación de metabolitos. Han documentado métodos analíticos para medir metabolitos de carbamato en orina Dawson y cols. (1964); DeBernardinis y Wargin (1982); y Verbek y cols. (1990).

Tabla 27.14 • Concentraciones urinarias de metabolitos del carbamato medidas en estudios de campo.

Compuesto	Indice biológico	Condiciones de exposición	Concentraciones medioambientales	Resultados	Referencias
Carbaril	α -naftol	formuladores	0,23–0,31 mg/m ³	x = 18,5 mg/l ¹ , tasa de excreción máx. = 80 mg/día	OMS 1982a
	α -naftol	mezcladores/aplicadores		x = 8,9 mg/l, intervalo = 0,2–65 mg/l	
	α -naftol	población no expuesta		intervalo = 1,5–4 mg/l	
Pirimicarb	metabolitos I ² y V ³	aplicadores		intervalo = 1–100 μ g/l	Verberk y cols. 1990

¹ Ocasionalmente aparecen en la documentación intoxicaciones sistémicas.

² 2-dimetilamino-4-hidroxi-5,6-dimetilpirimidina.

³ 2-metilamino-4-hidroxi-5,6-dimetilpirimidina. x = desviación estándar.

Ditiocarbamatos

Indicadores biológicos de exposición. Los ditiocarbamatos (DTC) se usan ampliamente en fungicidas, y se agrupan en tres clases: tiuranos, dimetilditiocarbamatos y etileno-bis-ditiocarbamatos.

El disulfuro de carbono (CS₂) y su principal metabolito, el ácido 2-tiotiazolidina-4-carboxílico (TTCA), son metabolitos comunes a casi todos los DTC. Se ha observado un aumento significativo de las concentraciones urinarias de estos compuestos en distintos estados de exposición y para varios pesticidas DTC. La etileno tiourea (ETU) es un importante metabolito urinario de los etileno-bis-ditiocarbamatos. También puede estar presente como impureza en formulaciones comerciales. Como se ha determinado que la ETU es un compuesto teratogénico y carcinogénico para ratas y otras especies y se ha asociado además con toxicidad tiroidea, se utiliza de forma generalizada para controlar la exposición al etileno-bis-ditiocarbamato. La ETU no es específica de ningún compuesto, y puede originarse a partir del maneb, mancozeb o zineb.

Se ha propuesto medir los metales presentes en los DTC como alternativa para controlar la exposición a estos compuestos. Se ha observado que la excreción urinaria de manganeso aumenta en trabajadores expuestos al mancozeb (Tabla 27.15).

El CS₂, el TTCA y el manganeso se hallan normalmente en la orina de sujetos no expuestos. Por tanto, se recomienda medir las concentraciones urinarias de los mismos antes de la

exposición. Las muestras de orina deben recogerse en la mañana siguiente al término de la exposición. Maroni y cols. (1992) han publicado métodos analíticos de medición del CS₂, el TTCA y la ETU.

Piretroides sintéticos

Indicadores biológicos de exposición. Los piretroides sintéticos son insecticidas similares a las piretrinas naturales. Estudios con voluntarios han permitido identificar metabolitos urinarios apropiados para el control biológico de la exposición. Excretan el metabolito ácido 3-(2,2'-dicloro-vinil)-2,2'-dimetil-ciclopropano carboxílico (Cl₂CA) sujetos a los que se ha administrado permethrina o cipermetrina por vía oral; el análogo bromado (Br₂CA) lo excretan sujetos tratados con deltametrina. En los voluntarios tratados con cipermetrina se ha identificado también un metabolito fenoxi, el ácido 4-hidroxi fenoxi benzoico (4-HPBA). Sin embargo, estos ensayos no se han aplicado muy a menudo al control de exposiciones profesionales debido a la complejidad de las técnicas analíticas necesarias (Eadsforth, Bragt y van Sittert 1988; Kolmodin-Hedman y cols. 1982). En fumigadores expuestos a cipermetrina, se han detectado concentraciones urinarias de Cl₂CA comprendidas entre 0,05 y 0,18 mg/l; en formuladores expuestos a α -cipermetrina, las concentraciones urinarias de 4-HPBA han resultado inferiores a 0,02 mg/l.

Para la determinación de metabolitos se recomienda la recolección de orina de 24 horas, a partir de la exposición.

Tabla 27.15 • Concentraciones urinarias de metabolitos del ditiocarbamato medidas en estudios de campo.

Compuesto	Indice biológico	Condiciones de exposición	Concentraciones medioambientales* \pm desviación estándar	Resultados \pm desviación estándar	Referencias
Ziram	Disulfuro de carbono (CS ₂)	formuladores	1,03 \pm 0,62 mg/m ³	3,80 \pm 3,70 μ g/l	Maroni y cols. 1992
	TTCA ¹	formuladores		0,45 \pm 0,37 μ g/l	
Maneb/Mancozeb	ETU ²	aplicadores		intervalo = <0,2–11,8 μ g/l	Kurtzio y cols. 1990
Mancozeb	Manganeso	aplicadores	57,2 μ g/m ³	antes de la exposición: 0,32 \pm 0,23 μ g/g creatinina; después de la exposición: 0,53 \pm 0,34 μ g/g creatinina	Canossa y cols. 1993

* Media según Maroni y cols. 1992.

¹ TTCA = ácido 2-tiotiazolidina-4-carboxílico.

² ETU = etilentiourea.

Organoclorados

Indicadores biológicos de exposición. Los insecticidas organoclorados (OC) se utilizaron mucho en los decenios de 1950 y 1960. Posteriormente, su uso se abandonó en muchos países por su persistencia y la consiguiente contaminación del medio ambiente.

El control biológico de la exposición a los OC puede hacerse por la determinación de pesticidas intactos o de sus metabolitos en sangre o en suero (Dale, Curley y Cueto 1966; Barquet, Morgade y Pfaffenberger 1981). Después de la absorción, el aldrín se metaboliza rápidamente en dieldrín, y puede medirse como tal en sangre. El endrín tiene un semiperíodo en sangre muy breve; por tanto, la concentración hemática de este compuesto sólo es útil para determinar niveles de exposición recientes. La determinación del metabolito urinario anti-12-hidroxi-endrín ha demostrado también su utilidad para controlar la exposición al endrín (van Sittert y Tordoir 1987).

Para algunos compuestos OC, se han demostrado correlaciones significativas entre la concentración de indicadores biológicos y el inicio de los efectos tóxicos. Se han relacionado casos de toxicidad por exposición a aldrín y dieldrín con niveles en sangre de este último superiores a 200 µg/l. Se ha señalado una concentración en sangre de lindano de 20 µg/l como nivel crítico superior en cuanto a los síntomas neurológicos. No se han documentado efectos adversos agudos en trabajadores con concentraciones hemáticas de endrín inferiores a 50 µg/l. La ausencia de efectos adversos precoces (inducción de enzimas hepáticas microsomiales) se ha demostrado en exposiciones repetidas a endrín con concentraciones urinarias de anti-12-hidroxi-endrín inferiores a 130 µg/g de creatinina; y en exposiciones repetidas a DDT con concentraciones séricas de DDT o DDE inferiores a 250 µg/l.

Pueden encontrarse bajas concentraciones de OC en la sangre o la orina de la población general. He aquí algunos ejemplos de valores observados: concentraciones hemáticas de lindano de hasta 1 µg/l; de dieldrín de hasta 10 µg/l; de DDT o DDE de hasta 100 µg/l; y de anti-12-hidroxi-endrín de hasta 1 µg/g de creatinina. Por tanto, se recomienda hacer una evaluación de los valores basales antes de la exposición.

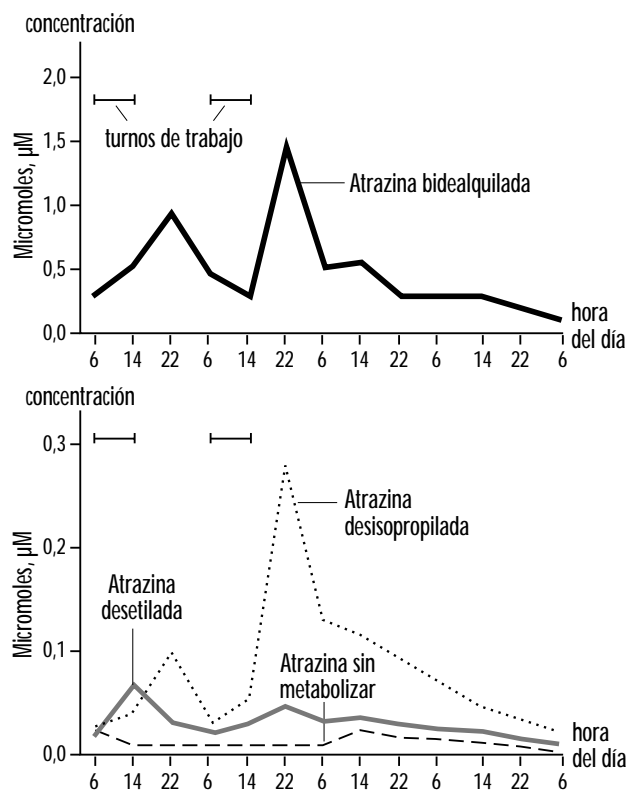
Las muestras de sangre de los sujetos expuestos deben tomarse inmediatamente después del final de una sola exposición. En condiciones de exposición a largo plazo, el momento de recogida de las muestras de sangre no es crítico. Al final de la exposición deben recogerse muestras puntuales de orina para determinar metabolitos urinarios.

Triazinas

Indicadores biológicos de exposición. La medición de la excreción urinaria de metabolitos triazínicos y del compuesto parental sin modificar se ha aplicado a sujetos expuestos a atrazina en estudios limitados. La Figura 27.9 representa los perfiles de excreción urinaria de metabolitos atrazínicos de un trabajador industrial expuesto a concentraciones de atrazina comprendidas entre 174 y 275 µmol/turno de trabajo (Catenacci y cols. 1993). Como otras clorotriazinas (simazina, propazina, terbutilazina) siguen la misma ruta de biotransformación de la atrazina, pueden determinarse las concentraciones de metabolitos triazínicos desalquilados para controlar la exposición a todos los herbicidas clorotriazínicos.

La determinación de compuestos sin modificar en la orina puede ser útil como medio de confirmación cualitativa de la naturaleza del compuesto que ha dado lugar a la exposición. Para la determinación de metabolitos se recomienda recoger la

Figura 27.9 • Perfiles de excreción urinaria de los metabolitos de la atrazina.



orina durante un período de 24 horas a partir del inicio de la exposición.

Recientemente, utilizando técnicas de enzimoimmunoensayo (prueba ELISA), se ha identificado un conjugado ácido mercaptúrico de la atrazina como principal metabolito urinario de ésta en trabajadores expuestos. Este compuesto se ha hallado en concentraciones al menos 10 veces superiores a las de cualesquiera otros productos desalquilados. Se ha observado una relación entre exposición acumulativa dérmica y por inhalación y la cantidad total del conjugado ácido mercaptúrico excretada a lo largo de un período de 10 días (Lucas y cols. 1993).

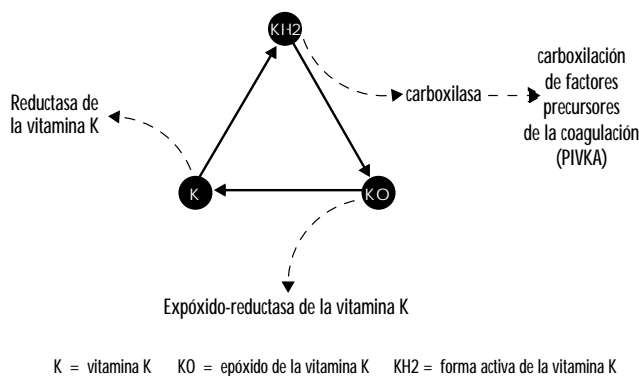
Derivados cumarínicos

Indicadores biológicos de efecto. Los rodenticidas cumarínicos inhiben la actividad de las enzimas del ciclo de la vitamina K en el hígado de los mamíferos, incluido el hombre (Figura 27.10), y causan una reducción proporcional a la dosis de la síntesis de los factores coagulantes, en particular de los factores II (protrombina), VII, IX y X. Los efectos anticoagulantes se manifiestan cuando las concentraciones plasmáticas de factores coagulantes disminuyen por debajo de aproximadamente el 20 % de lo normal.

Estos antagonistas de la vitamina K se han agrupado en compuestos llamados de "primera generación" (por ejemplo, warfarina) y de "segunda generación" (por ejemplo, brodifacoum, difenacoum); éstos últimos se caracterizan por un semiperíodo biológico muy prolongado (100 a 120 días).

La determinación del tiempo de protrombina se usa de forma generalizada en el control de la exposición a las cumarinas. Sin embargo, esta prueba sólo es sensible a reducciones del factor de

Figura 27.10 • Ciclo de la vitamina K.



coagulación de aproximadamente el 20 % de los valores plasmáticos normales, y no sirve para detectar los efectos precoces de la exposición. Para este fin se recomienda determinar la concentración plasmática de protrombina.

En el futuro, estas pruebas pueden ser reemplazadas por la determinación de precursores del factor de coagulación (PIVKA), que son sustancias detectables en la sangre sólo en caso de bloqueo por cumarinas del ciclo de la vitamina K.

En condiciones de exposición prolongada, el momento de recogida de la sangre no es crítico. En casos de sobreexposición aguda, el control biológico debe mantenerse durante al menos cinco días después del episodio, dada la latencia del efecto anticoagulante. Para aumentar la sensibilidad de estas pruebas se recomienda hacer lecturas de valores basales antes de la exposición.

Indicadores biológicos de exposición. Se ha propuesto la medida de cumarinas no modificadas en sangre para controlar la exposición humana. Sin embargo, la experiencia de aplicación de estos índices es muy limitada, debido en especial a que las técnicas analíticas son mucho más complejas (y están menos normalizadas) que las necesarias para controlar los efectos sobre el sistema de coagulación (Chalermchaikit, Felice y Murphy 1993).

Herbicidas fenóxicos

Indicadores biológicos de exposición. Los herbicidas de fenoxiacetato apenas sufren biotransformación en los mamíferos. En el hombre, más del 95 % de una dosis de ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) se excreta inalterada en la orina en el curso de cinco días; también los ácidos 2,4,5-triclorofeno-oxiacético (2,4,5-T) y metilfenoxiacético (MCPA) se excretan en su mayor parte inalterados con la orina pocos días después de su absorción oral. Se ha aplicado la medida de compuestos inalterados en orina para controlar la exposición profesional a estos herbicidas. En estudios de campo se ha observado que las concentraciones urinarias de trabajadores expuestos oscilan entre 0,10 y 8 µg/l para el 2,4-D; entre 0,05 y 4,5 µg/l para el 2,4,5-T; y entre menos de 0,1 y 15 µg/l para el MCPA. Se recomienda recoger la orina de 24 horas, empezando en el momento en que termine la exposición, para determinar compuestos inalterados. Draper (1982) ha documentado métodos analíticos para medir herbicidas fenóxicos en orina.

Compuestos de amonio cuaternario

Indicadores biológicos de exposición. El diquat y el paraquat son herbicidas escasamente transformados por el organismo

humano. Debido a su elevada solubilidad en agua, se excretan rápidamente y sin sufrir alteraciones con la orina. Con frecuencia se han observado concentraciones urinarias inferiores al límite analítico de detección (0,01 µg/l) en trabajadores expuestos al paraquat; en países tropicales, se han observado concentraciones de hasta 0,73 µg/l después de la manipulación incorrecta de paraquat. Se han documentado concentraciones urinarias de diquat inferiores al límite analítico de detección (0,047 µg/l) en sujetos con exposiciones dérmicas de 0,17 a 1,82 µg/h y con exposiciones por inhalación inferiores a 0,01 µg/h. Lo ideal es utilizar para el análisis muestras de orina de 24 horas tomadas a partir del final de la exposición. Si esto no es posible, puede utilizarse una muestra puntual tomada al final de la jornada.

La determinación de las concentraciones séricas de paraquat es útil con fines de pronóstico en caso de intoxicación aguda; los pacientes con concentraciones séricas de paraquat de hasta 0,1 µg/l 24 horas después de la ingestión tienen probabilidades de sobrevivir.

Summers (1980) ha revisado los métodos analíticos de determinación de paraquat y diquat.

Pesticidas diversos

4,6-dinitro-o-cresol (DNOC). El DNOC es un herbicida lanzado en 1925, pero su utilización ha ido disminuyendo poco a poco por su elevada toxicidad para plantas y animales. Como sus concentraciones en sangre tienen correlación, dentro de ciertos límites, con la gravedad de los efectos adversos para la salud, se ha propuesto medir el DNOC en sangre para controlar exposiciones profesionales y para evaluar el curso clínico en casos de intoxicación.

Pentaclorofenol. El pentaclorofenol (PCP) es un biocida de amplio espectro con acción pesticida contra malas hierbas, insectos y hongos. Se ha recomendado la medición del PCP inalterado en sangre o en orina como índice adecuado de control de exposición profesional (Colosio y cols. 1993), ya que estos

Tabla 27.16 • Otros índices propuestos en la bibliografía para el control biológico de exposición a pesticidas.

Compuesto	Índice biológico	
	Orina	Sangre
Bromofos	Bromofos	Bromofos
Captán	Tetrahidroftalimida	
Carbofurano	3-hidroxycarbofurano	
Clordimeform	Derivados de 4-cloro- <i>o</i> -toluidina	
Clorobenzilato	<i>p-p</i> -1-Diclorobenzofenona	
Dicloropropeno	Metabolitos del ácido mercaptúrico	
Fenitrotión	<i>p</i> -nitrocresol	
Ferbam		Tiram
Fluazifop-butilo	Fluazifop	
Flufenoxurona		Flufenoxurona
Glifosato	Glifosato	
Malatión	Malatión	Malatión
Compuestos organoestánicos	Sn	Sn
Trifenomorfol	Trifenilcarbinol, morfolina	
Ziram		Tiram

Tabla 27.17 • Valores biológicos límite recomendados (en 1996).

Compuesto	Índice biológico	BEI ¹	VBT ²	LBBS ³	VLB ⁴
Inhibidores de ACHE	ACHE en sangre	70 %	70 %	70 %	
DNOC	DNOC en sangre			20 mg/l	
Lindano	Lindano en sangre		0,02 mg/l	0,02 mg/l	
Paratión	PNP en orina	0,5 mg/l	0,5 mg/l		
Pentaclorofenol (PCP)	PCP en orina	2 mg/l	0,3 mg/l		
	PCP en plasma	5 mg/l	1 mg/l		
Dieldrin/Aldrin	Dieldrin en sangre				100 µg/l
Endrin	Anti-12-hidroxiendrin en orina				130 µg/l
DDT	DDT y DDE en suero				250 µg/l
Cumarinas	Tiempo de protrombina en plasma				10 % por encima del valor basal
	Concentración de protrombina en plasma				60 % del valor basal
MCPA	MCPA en orina				0,5 µg/l
2,4-D	2,4-D en orina				0,5 µg/l

¹ Los índices biológicos de exposición (BEI) están recomendados por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 1995).

² Los valores biológicos de tolerancia (VBT) están recomendados por la Investigación de Riesgos para la Salud de los Compuestos Químicos en el Área de Trabajo (DFG 1992).

³ Los límites biológicos (LBBS) están recomendados por un grupo de estudio de la OMS (OMS 1982a).

⁴ Los valores límite biológicos (VLB) son una propuesta de un grupo de estudio del Comité Científico de Pesticidas de la Comisión Internacional de Salud en el Trabajo (Tordoir y cols. 1994). Si se sobrepasa este valor, es necesario volver a evaluar las condiciones de trabajo.

parámetros mantienen una correlación significativa con la carga orgánica de PCP. En trabajadores con exposición prolongada al PCP, el momento de recogida de muestras de sangre no es crítico; las muestras puntuales de orina deben tomarse la mañana siguiente a la exposición.

Shafik y cols. (1973b) han descrito un método multirresiduo para medir pesticidas halogenados y nitrofenólicos.

En la Tabla 27.16 se recogen otras pruebas propuestas para el control de la exposición a pesticidas.

Conclusiones

Se han aplicado indicadores biológicos para controlar la exposición a pesticidas en diversos estudios experimentales y de campo.

Algunas pruebas, como las de colinesterasa en sangre o las de determinación de ciertos pesticidas inalterados en orina o sangre, han sido validadas por una amplia experiencia. Para estas pruebas se han propuesto límites biológicos de exposición (Tabla 27.17).

Otras pruebas, en particular las de metabolitos en sangre o en orina, adolecen de mayores limitaciones, sea por dificultades analíticas o por limitaciones en la interpretación de los resultados.

Este campo de estudio se encuentra en rápida evolución y, dada la enorme importancia del empleo de indicadores biológicos para evaluar la exposición a estas sustancias, se desarrollarán y validarán continuamente nuevas pruebas.

Referencias

- Alcini, D, M Maroni, A Colombi, D Xaiz, V Foà. 1988. Evaluation of a standardised European method for the determination of cholinesterase activity in plasma and erythrocytes. *Med Lavoro* 79(1):42-53.
- Alessio, L, A Berlin, V Foà. 1987. Influence factors other than exposure on the levels of biological indicators. En *Occupational and Environmental Chemical Hazards*, dirigido por V Foà, FA Emmett, M Maroni y A Colombi. Chichester: Wiley.
- Alessio, L, L Apostoli, L Minoia, E Sabbioni. 1992. From macro- to micro-doses: Reference values for toxic metals. En *Science of the Total Environment*, dirigido por L Alessio, L Apostoli, L Minoia y E Sabbioni. Nueva York: Elsevier Science.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 1997. *1996-1997 Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices*. Cincinnati, Ohio: ACGIH.
- . 1995. *1995-1996 Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices*. Cincinnati, Ohio: ACGIH.
- Augustinsson, KB. 1955. The normal variation of human blood cholinesterase activity. *Acta Physiol Scand* 35:40-52.
- Barquet, A, C Morgade, CD Pfaffenberger. 1981. Determination of organochlorine pesticides and metabolites in drinking water, human blood, serum and adipose tissue. *J Toxicol Environ Health* 7:469-479.
- Berlin, A, RE Yodaiken, BA Henman. 1984. Assessment of Toxic Agents at the Workplace. Roles of Ambient and Biological Monitoring. Actas del seminario internacional celebrado en Luxemburgo, 8-12 de diciembre de 1980. Lancaster, Reino Unido: Martinus Nijhoff.
- Bernard, A, R Lauwerys. 1987. General principles for biological monitoring of exposure to chemicals. En *Biological Monitoring of Exposure to Chemicals: Organic Compounds*, dirigido por MH Ho y KH Dillon. Nueva York: Wiley.
- Brugnone, F, L Perbellini, E Gaffuri, P Apostoli. 1980. Biomonitoring of industrial solvent exposure of workers' alveolar air. *Int Arch Occup Environ Health* 47:245-261.
- Bullock, DG, NJ Smith, TP Whitehead. 1986. External quality assessment of assays of lead in blood. *Clin Chem* 32:1884-1889.
- Canossa, E, G Angiuli, G Garasto, A Buzzoni, E De Rosa. 1993. Dose indicators in farm workers exposed to mancozeb. *Med Lavoro* 84(1):42-50.
- Catenacci, G, F Barbieri, M Bersani, A Ferioli, D Cottica, M Maroni. 1993. Biological monitoring of human exposure to atrazine. *Toxicol Letters* 69:217-222.
- Chalermchaikit, T, LJ Felice, MJ Murphy. 1993. Simultaneous determination of eight anticoagulant rodenticides in blood serum and liver. *J Anal Toxicol* 17:56-61.

- Colosio, C, F Barbieri, M Bersani, H Schlitt, M Maroni. 1993. Markers of occupational exposure to pentachlorophenol. *B Environ Contam Tox* 51:820-826.
- Comisión Europea. 1983. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. En *EUR 8676 EN*, dirigido por L Alessio, A Berlin, R Roi y M Boni. Luxemburgo: Comisión Europea.
- . 1984. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. En *EUR 8903 EN*, dirigido por L Alessio, A Berlin, R Roi y M Boni. Luxemburgo: Comisión Europea.
- . 1986. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. En *EUR 10704 EN*, dirigido por L Alessio, A Berlin, R Roi y M Boni. Luxemburgo: Comisión Europea.
- . 1987. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. En *EUR 11135 EN*, dirigido por L Alessio, A Berlin, R Roi y M Boni. Luxemburgo: Comisión Europea.
- . 1988a. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. En *EUR 11478 EN*, dirigido por L Alessio, A Berlin, R Roi y M Boni. Luxemburgo: Comisión Europea.
- . 1988b. Indicators for Assessing Exposure and Biological Effects of Genotoxic Chemicals. *EUR 11642* Luxemburgo: Comisión Europea.
- . 1989. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. En *EUR 12174 EN*, dirigido por L Alessio, A Berlin, R Roi y M Boni. Luxemburgo: Comisión Europea.
- Cranmer, M. 1970. Determination of p-nitrophenol in human urine. *B Environ Contam Tox* 5:329-332.
- Dale, WE, A Curley, C Cueto. 1966. Hexane extractable chlorinated insecticides in human blood. *Life Sci* 5:47-54.
- Dawson, JA, DF Heath, JA Rose, EM Thain, JB Ward. 1964. The excretion by humans of the phenol derived *in vivo* from 2-isopropoxyphenyl-N-methylcarbamate. *Bull WHO* 30:127-134.
- DeBernardis, MJ, WA Wargin. 1982. High performance liquid chromatographic determination of carbaryl and 1 naphthol in biological fluids. *J Chromatogr* 246:89-94.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). 1996. *Maximum Concentrations At the Workplace (MAK) and Biological Tolerance Values (CBAT) for Working Materials*. Informe núm. 28. VCH. Weinheim, Alemania: Comisión de investigación de los riesgos para la salud de los compuestos químicos en el lugar de trabajo.
- . 1994. *List of MAK and BAT Values 1994*. Weinheim, Alemania: VCH.
- Dillon, HK, MH Ho. 1987. Biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides. En *Biological Monitoring of Exposure to Chemicals: Organic Compounds*, dirigido por HK Dillon y MH Ho. Nueva York: Wiley.
- Draper, WM. 1982. A multiresidue procedure for the determination and confirmation of acidic herbicide residues in human urine. *J Agricul Food Chem* 30:227-231.
- Eadsforth, CV, PC Bragt, NJ van Sittert. 1988. Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alfacypermethrin: Relevance for biological monitoring. *Xenobiotica* 18:603-614.
- Ellman, GL, KD Courtney, V Andres, RM Featherstone. 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 7:88-95.
- Gage, JC. 1967. The significance of blood cholinesterase activity measurements. *Residue Rev* 18:159-167.
- Health and Safety Executive (HSE). 1992. *Biological Monitoring for Chemical Exposures in the Workplace*. Nota orientativa EH 56. Londres: HMSO.
- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1986. *IARC Monographs On the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - An Updating of (Selected) IARC Monographs from Volumes 1 to 42*. Suplemento 6: Genetic and related effects; Suplemento 7: Overall evaluation of carcinogenicity. Lyon: IARC.
- . 1987. *Method for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention*. IARC Scientific Publications, No. 89, dirigido por H Bartsch, K Hemminki e IK O'Neill. Lyon: IARC.
- . 1992. *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification*. IARC Scientific Publications, No. 116, dirigido por H Vainio. Lyon: IARC.
- . 1993. *DNA Adducts: Identification and Biological Significance*. IARC Scientific Publications, No. 125, dirigido por K Hemminki. Lyon: IARC.
- Kolmodin-Hedman, B, A Swensson, M Akerblom. 1982. Occupational exposure to some synthetic pyrethroids (permethrin and fenvalerate). *Arch Toxicol* 50: 27-33.
- Kurtio, P, T Vartiainen, K Savolainen. 1990. Environmental and biological monitoring of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides and ethylenethiourea. *Br J Ind Med* 47:203-206.
- Lauwerys, R, P Hoet. 1993. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*. Boca Raton: Lewis.
- Laws, ERJ. 1991. Diagnosis and treatment of poisoning. En *Handbook of Pesticide Toxicology*, dirigido por WJJ Hayes y ERJ Laws. Nueva York: Academic Press.
- Lucas, AD, AD Jones, MH Goodrow, SG Saiz. 1993. Determination of atrazine metabolites in human urine: Development of a biomarker of exposure. *Chem Res Toxicol* 6:107-116.
- Maroni, M, A Ferioli, A Fait, F Barbieri. 1992. Messa a punto del rischio tossicologico per l'uomo connesso alla produzione ed uso di antiparassitari. *Prev Oggi* 4:72-133.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 1981. *External Quality Assessment of Health Laboratories*. EURO Reports and Studies 36. Copenhagen: Oficina Regional de la OMS para Europa.
- . 1982a. *Field Survey of Exposure to Pesticides, Standard Protocol*. Documento núm. VBC/82.1 Ginebra: OMS.
- . 1982b. *Recommended Health-Based Limits in Occupational Exposure to Pesticides*. Technical Report Series, No. 677. Ginebra: OMS.
- . 1994. *Guidelines in Biological Monitoring of Chemical Exposure at the Workplace*. Vol. 1. Ginebra: OMS.
- Reid, SJ, RR Watts. 1981. A method for the determination of dialkyl phosphate residues in urine. *J Anal Toxicol* 5.
- Richter, E. 1993. *Organophosphorus Pesticides: A Multinational Epidemiologic Study*. Copenhagen: Programa de Salud en el Trabajo y Oficina Regional de la OMS para Europa.
- Shafik, MT, DE Bradway, HR Enos, AR Yobs. 1973a. Human exposure to organophosphorus pesticides: A modified procedure for the gas-liquid chromatographic analysis of the alkyl phosphate metabolites in urine. *J Agricul Food Chem* 21:625-629.
- Shafik, MT, HC Sullivan, HR Enos. 1973b. Multiresidue procedure for halo- and nitrophenols: Measurements of exposure to biodegradable pesticides yielding these compounds as metabolites. *J Agricul Food Chem* 21:295-298.
- Summers, LA. 1980. *The Bipirydylum Herbicides*. Londres: Academic Press.
- Tordoir, WF, M Maroni, F He. 1994. Health surveillance of pesticide workers: A manual for occupational health professionals. *Toxicology* 91.
- US Office of Technology Assessment. 1990. *Genetic Monitoring and Screening in the Workplace*. OTA-BA-455. Washington, DC: US Government Printing Office.
- van Sittert, NJ, EP Dumas. 1990. Field study on exposure and health effects of an organophosphate pesticide for maintaining registration in the Philippines. *Med Lavoro* 81:463-473.
- van Sittert, NJ, WF Tordoir. 1987. Aldrin and dieldrin. En *Biological Indicators for the Assessment of Human Exposure to Industrial Chemicals*, dirigido por L Alessio, A Berlin, M Boni y R Roi. Luxemburgo: Comisión Europea.
- Verberk, MM, DH Brouwer, EJ Brouer, DP Bruyzeel. 1990. Health effects of pesticides in the flower-bulb culture in Holland. *Med Lavoro* 81(6):530-541.
- Westgard, JO, PL Barry, MR Hunt, T Groth. 1981. A multirule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 27:493-501.
- Whitehead, TP. 1977. *Quality Control in Clinical Chemistry*. Nueva York: Wiley.

Otras lecturas recomendadas

- Aitio, A, G Becking, A Berlin, A Bernard, V Foà, D Kello, E Krug, A Léonard, G Nordberg. 1987. Seminario internacional sobre los indicadores en los materiales biológicos humanos para evaluar la exposición y/o los efectos biológicos de los compuestos químicos genotóxicos. Copenhagen: Oficina Regional de la OMS para Europa.
- Bartsch, H, K Hemminki, IK O'Neill. 1988. *Method for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention*. Vol. 89. Lyon: IARC.
- Comisión Europea (CCE), Programa Internacional de Seguridad Química, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para Europa, e Instituto de Medicina del Trabajo (Finlandia). 1987. *International Workshop on Indicators in Human Biological Materials for Assessing Exposure to and/or Biological Effects of Genotoxic Chemicals*. Luxemburgo: Comisión Europea.
- . 1992. From macro- to micro-doses: Reference values for toxic metals. En *Science in the Total Environment*, dirigido por L Alessio, P Apostoli, L Minoia y E Sabbioni. Nueva York: Elsevier Science. Número especial.
- Clarkson, T, L Friberg, G Nordberg, P Sager. 1988. *Biological Monitoring of Toxic Metals*. Nueva York: Plenum Press.
- Fiserova-Berferova, V, N Ogata. 1990. *Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals*. Cincinnati, Ohio: ACGIH.
- Friberg, L, G Nordberg, V Vouk. 1986. *Handbook on the Toxicology of Metals*. Vol. II. Amsterdam: Elsevier Science.
- Hayes, WJ, Jr, ER Laws Jr. 1991. *Handbook of Pesticide Toxicology*. Nueva York: Academic Press.
- He, F. 1993. Biological monitoring of occupational pesticide exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 65:69-76.
- Hemminki, K, A Dipple, D Shuter, EE Kadlubar, D Segerback, H Bartsch. 1993. *DNA Adducts: Identification and Biological Significance*. IARC Scientific Publication, No. 125. Lyon: IARC.
- Krishanan, K, J Brodeur. 1991. Toxicological consequences of combined exposure to environmental pollutants. *ACES* 3:1-106.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 1980. *Tin and Organotin Compounds*. Environmental Health Criteria, No. 15. Ginebra: OMS.

- . 1984a. *2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4D)*. Environmental Health Criteria, No. 29. Ginebra: OMS.
 - . 1984b. *Paraquat and Diquat*. Environmental Health Criteria, No. 39. Ginebra: OMS.
 - . 1986a. *Carbamate Pesticides: A General Introduction*. Environmental Health Criteria, No. 64. Ginebra: OMS.
 - . 1986b. *Organophosphorus Insecticides: A General Introduction*. Environmental Health Criteria, No. 63. Ginebra: OMS.
 - . 1988. *Dithiocarbamate Pesticides, Ethylenethiourea and Propylenethiourea: A General Introduction*. Environmental Health Criteria, No. 78. Ginebra: OMS.
 - . 1989a. *Aldrin and Dieldrin*. Environmental Health Criteria, No. 91. Ginebra: OMS.
 - . 1989b. *Cypermethrin*. Environmental Health Criteria, No. 82. Ginebra: OMS.
 - . 1989c. *Permethrin*. Environmental Health Criteria, No. 94. Ginebra: OMS.
 - . 1990a. *Deltamethrin*. Environmental Health Criteria, No. 97. Ginebra: OMS.
 - . 1990b. *Fenvalerate*. Environmental Health Criteria, No. 95. Ginebra: OMS.
 - . 1990c. *Tributyltin Compounds*. Environmental Health Criteria, No. 116. Ginebra: OMS.
 - . 1993. *Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles*. Environmental Health Criteria, No. 155. Ginebra: OMS.
 - . 1996a. *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace*. 2 vols. Ginebra: OMS.
- Vaino, H, PN Magee, DB McGregor, AJ McMichael. 1993. *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification*. IARC Scientific Publications, No. 116. Lyon: IARC.