



III SIMPOSIO DE HIGIENE INDUSTRIAL

Septiembre 28 y 29 de octubre de 2024



Instituto Cántabro
DE SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO



Instituto Nacional de
Seguridad y Salud en el Trabajo



Asociación Española
de Higiene Industrial



cátedra
prevención
cantabria

CONTROL BIOLÓGICO DE LA EXPOSICIÓN A AGENTES QUÍMICOS

Novedades en la utilización de biomarcadores en el control de la exposición a agentes químicos

Amparo Casal Lareo 29/10/2024

Due sono, secondo me, le cause che provocano le
vari e gravi malattie dei lavoratori. Malattie
provocate da quello stesso lavoro che dovrebbe dare
loro il pane. La prima causa la piú importante, e
rappresentata dalle proprietà delle sostanze impiegate
che, producendo gas e polveri tossiche, inducono
particolare malattie....

Bernardino Ramazzini (1633-1714)
De Morbis Artificum Diatriva

Agenda

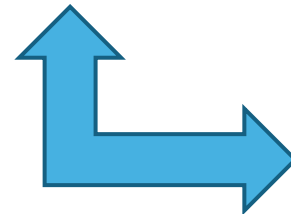


III SIMPOSIO DE
HIGIENE
INDUSTRIAL
Santander, 28 y 29
de octubre de 2024



- Introducción
- Ejemplos
- Conclusión

- Monitorización Ambiental
- Monitorización biológica



Complementaria MA

- Cuantificar exposición considerando todas las rutas absorción y las fuentes pertinentes
- Sangre y la orina
- Reconocer riesgos ambientales a concentraciones específicas
- Mejorar evaluación de riesgo personal

Monitorización biológica

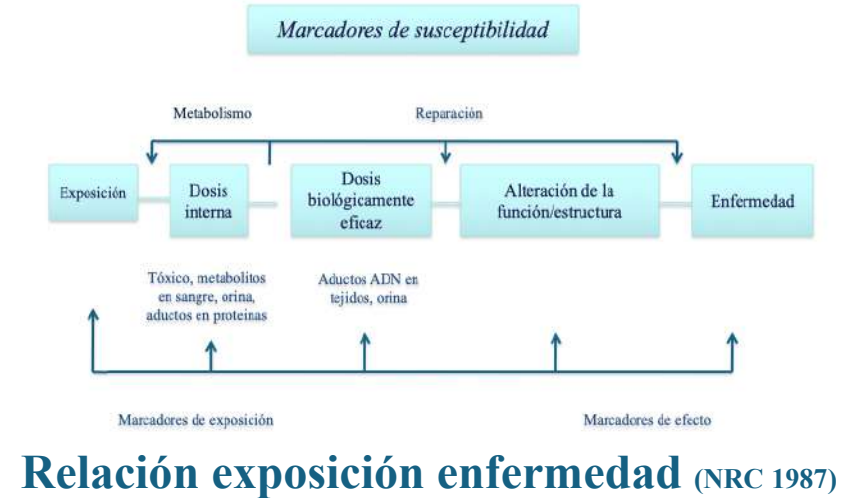
Requisitos

- Tendencias y cambios en exposición
- Establecer distribución de exposición en población general
- Nuevas exposiciones químicas
- Identificar grupos y poblaciones vulnerables

Marcadores Biológicos



- Capacidad de identificar dosis interna
- Especificidad y la sensibilidad
- Viabilidad de condiciones de muestreo
- Solidez de métodos analíticos
- Relacionar resultados con efectos
- Peso general de la evidencia



Biomarcador Actualmente



III SIMPOSIO DE
HIGIENE
INDUSTRIAL

Santander, 28 y 29

de octubre de 2004



- Evaluar cambios en exposiciones
- Más sensibles y específicos: valores de referencia
- Nuevos tóxicos
- Marcadores de mezclas: ambiente
- Discriminar efectos por exposición laboral versus ambiental

Ejemplos



III SIMPOSIO DE
HIGIENE
INDUSTRIAL
Santander, 28 y 29
de octubre de 2004

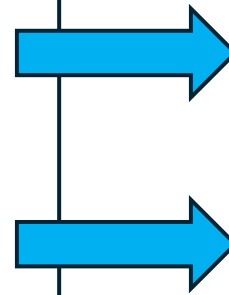


- Metales
- Compuestos orgánicos
- Nuevos marcadores

- **Efecto sinérgico en pulmón** *(Lison D. et al., 1996)*

Monitorización Ambiental

- Exposiciones elevadas
- Disminución significativa de concentraciones de Co $\ll$ VLA



Monitorización Biológica

- Anteriormente CoU
- WU más específico y sensible que CoU *(Paganelli, 2020)*

ACGIH propuso TLV-TWA en 2017 Co (20 µg/m³) y W (3 mg/m³)

Valores Límite Biológicos

Matriz	Indicador Biológico (IB)	VLB®	Momento de Muestreo	Notas	Año de Incorporación o actualización
Orina	Cobalto	15 µg/l	Final de la semana laboral (1)	F	---
Sangre	Cobalto	1 µg/l	Final de la semana laboral (1)	F, S	---

INSST 2024

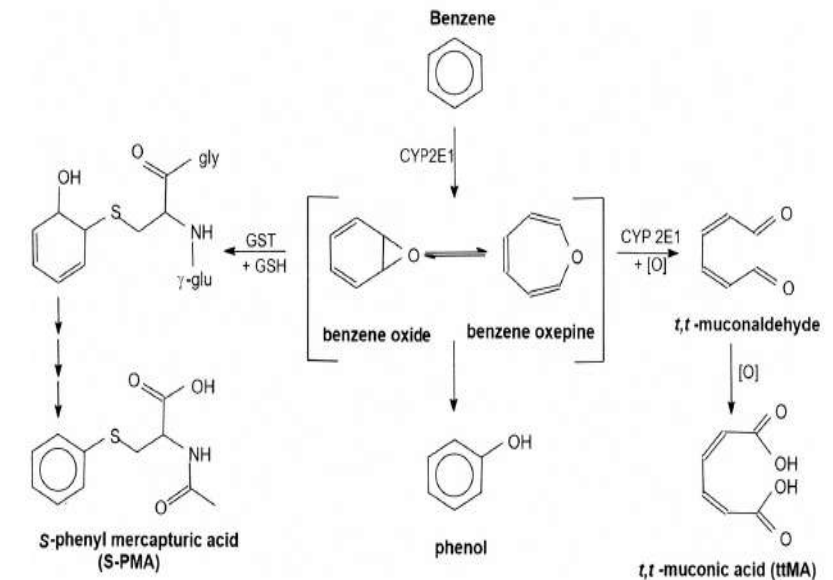
- Cuantificación de Co U y W U permite adoptar acciones para una gestión de riesgos más eficaz a concentraciones ambientales << VLA mejor que solo CoU
- MB conjunta en trabajadores de aleaciones de metales duros contribuye a prevención anticipada de nuevos casos de enfermedad pulmonar y probablemente cáncer

Disolvente aromático

Tráfico y las emisiones de las industrias petroquímicas

Biomarcadores

- Benceno inalterado en aire exhalado, sangre y orina
- Metabolitos urinarios
 - Fenol, ácido transmucónico y ácido S-fenilmercaptúrico
- Aductos de proteínas sanguíneas



(Boogaard , 2022)

Marcadores Benceno Inalterado

Aire exhalado

- Concentraciones no elevadas
- Diferencia entre fumadores y no fumadores

Benceno en sangre

- Vida media de minutos
- Análisis simple
- Cruento
- Muestreo
- Correlación con ambiental

Marcadores Benceno Inalterado urinario



III SIMPOSIO DE
HIGIENE
INDUSTRIAL
Santander, 28 y 29
de octubre de 2004



- Vida media larga
- Análisis simple
- Muestreo
- Diferentes estudios (Ghittori et al., 1993, 1995; Ong et al., 1996; Waidyanatha et al., 2001; Perbellini et al., 2003; Tolentino et al., 2003; Fustinoni et al., 2005; Manini et al., 2006, 2008; Campagna et al., 2012)
- Exposiciones $< 0,2$ ppm no concordancia (Fustinoni et al., 2005; Manini et al., 2006, 2008; Campagna et al., 2012).

Metabolitos

Ácido transmucónico

- 5% de dosis absorbida (Boogaard and van Sittert, 1995)
- Vida media corta de 5 h
- Cuantificación simple
- Inespecífico a benceno ambiental <0,3 ppm
 - Ácido sórbico (Hoet et al., 2009)
 - No clara correlación (Carrer et al., 2000; Fustinoni et al., 2005; Manini et al., 2006, 2008; Carrieri et al. 2010; Fracasso et al. 2010; Campagna et al. 2012; Mansi et al. 2012)

Metabolitos S-fenilmercaptúrico

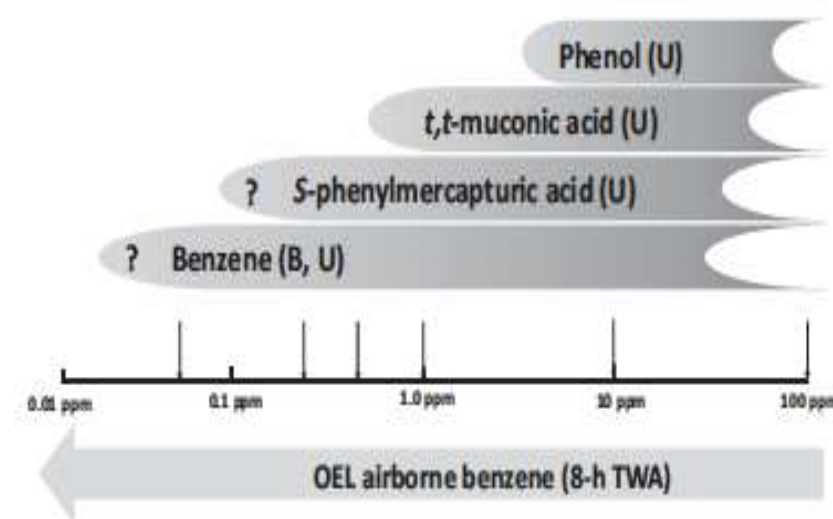
- 0,11% de la dosis absorbida
- Vida media 9 h
- Analítica mejorada y validada
- Específico a benceno ambiental < 0,1 ppm
- No se conocen otras vías metabólicas de las que se origine (Boogaard, 2022)
- Diferencia entre fumadores y no fumadores
- Correlación variable con concentraciones de benceno bajas (Angelini et al., 2011; Manini et al. 2006, 2008)

- Benceno urinario menos fiable por la volatilidad del benceno
- S-fenilmercaptúrico biomarcador de elección para evaluar la exposición al benceno
- Necesidad de validación entre concentraciones ambientales $< 0,25$ ppm y S-fenilmercaptúrico aún no se ha establecido

Valores Límite Biológicos

Matriz	Indicador Biológico (IB)	VLB®	Momento de Muestreo	Notas	Año de incorporación o actualización
Orina	Ácido S-Fenilmercaptúrico	0,045 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)		2008
Orina	Ácido t,t-Mucónico	2 mg/l	Final de la jornada laboral (2)		2008

INSST 2024

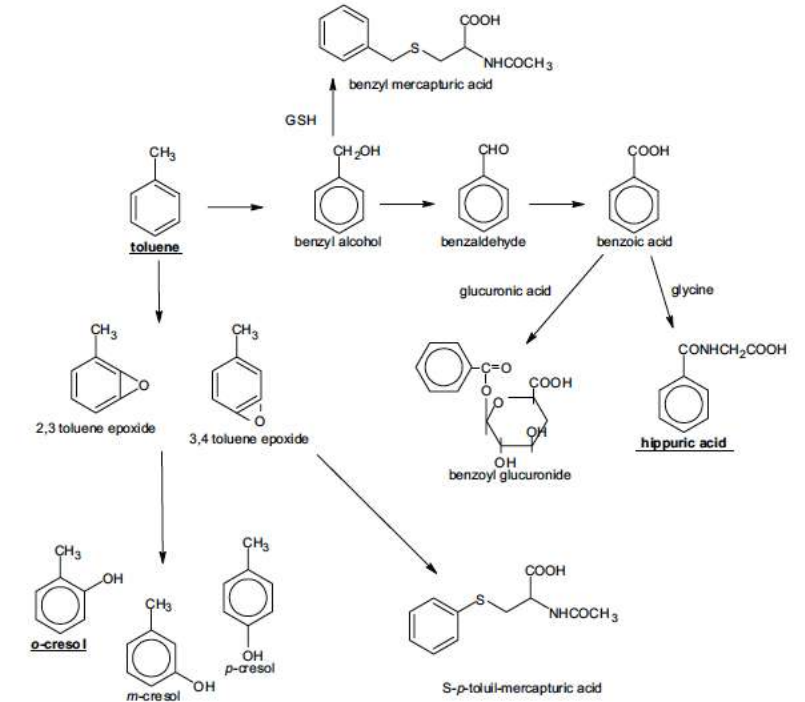


(Boogaard, 2022)

Disolvente aromático

Marcadores

- Tolueno sanguíneo
- Tolueno urinario no modificado <0,1%
- Ácido hipúrico 60% - 80% de la dosis absorbida
- o-Cresol 1% de la dosis absorbida



Tolueno S

- Buena correlación ambiental
- Cruento

Tolueno U

- Concentración baja
- Buena correlación ambiental
- Sensible y específico
- No influenciado por tabaquismo
- Muestreo

Ácido hipúrico

- Buena correlación con exposiciones ambientales >100 ppm
 - <100 ppm resultados susceptibles interferencias
- Metabolito endógeno
 - Alimentos que contienen ácido benzoico y/o sus precursores

o-cresol

- Buena correlación con ambiental
(Fustinoni et al.,2007)
- Específico
- Baja concentración
 - Método analítico muy sensible
(Lima, 2023)

Valores Límite Biológicos

Matriz	Indicador Biológico (IB)	VLB®	Momento de Muestreo	Notas	Año de incorporación o actualización
Orina	o-Cresol	0,6 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)	F	2018
Sangre	Tolueno	0,05 mg/l	Principio de la última jornada de la semana laboral (5)		---
Orina	Tolueno	0,08 mg/l	Final de la jornada laboral (2)		2016

Valores Límite Ambientales

VLA-ED®		VLA-EC®	
50 ppm	192 mg/m ³	100 ppm	384 mg/m ³

Valores Límite Biológicos

Matriz	Indicador Biológico (IB)	VLB®	Momento de Muestreo	Notas	Año de incorporación o actualización
Orina	o-Cresol	0,6 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)	F	2018
Sangre	Tolueno	0,05 mg/l	Principio de la última jornada de la semana laboral (5)		---
Orina	Tolueno	0,08 mg/l	Final de la jornada laboral (2)		2018

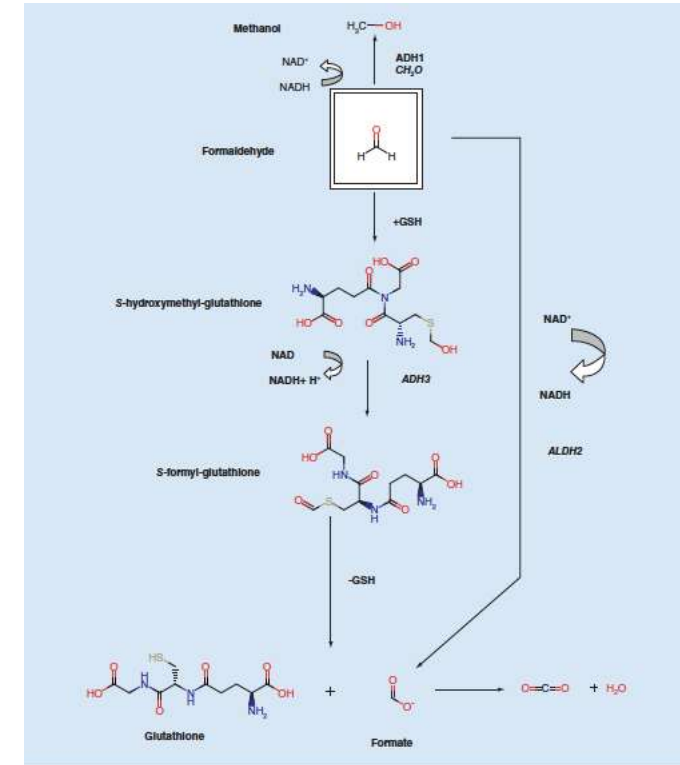
INSST 2024

- En términos de especificidad/sensibilidad para tolueno ambiental = 20 ppm
 - Tolueno U y o-Cresol son biomarcadores de exposición
 - Tolueno U vida media calculada de aproximadamente 2 horas (Dugheri et al. , 2022)
 - o-C vida media oscila entre 4 y 44 horas (Dugheri.et al, in press)
 - Validación futura de ácidos S-bencilmercaptúrico y S-p-toluilmercaptúrico

Actualmente o-Cresol mejor biomarcador

Formaldehído

- Vida media es aproximadamente 1 minuto
- Relación entre concentración ambiental laboral elevada y efectos
- Metabolismo endógeno
- Genotoxicidad
 - Electrófilo puede unirse covalentemente a macromoléculas formando aductos (ADN y proteínas)



(Chiarella P. et al., 2016)



Dificultad de Monitorización Biológica

Valores Límite Ambientales

VLA-ED®		VLA-EC®	
0,3 ppm	0,37 mg/m³	0,6 ppm	0,74 mg/m³

INSST

- Últimos 30 años
- Marcadores de exposición
 - Ácido fórmico urinario
- Marcadores de genotoxicidad
 - Intercambio de cromátidas hermanas, micronúcleos y ensayo de cometa
- Marcadores de efecto
 - Leucopenia y recuento celular en sangre

Marcadores de exposición Ácido Fórmico urinario



III SIMPOSIO DE
HIGIENE
INDUSTRIAL
Santander, 28 y 29
de octubre de 2004



- Influencia del metabolismo endógeno
- Poco específico
- Variabilidad intra e interindividual
- Dieta, estado nutricional, tabaquismo
- Derivar de otras fuentes metabólicas
- No consenso sobre la utilidad del fórmico marcador de exposición (Boeniger, 1987; Gottschling, et al., 1984; Schmid et al., 1994)

- Estudiados en modelos animales para comprender contribución formaldehído exógeno versus el endógeno (Lu et al., 2010)
- Reparación
- Interfieren en replicación del ADN, si no se reparan pueden provocar mutaciones y posible desarrollo de cáncer
- Estudios *in vivo* indican potencial aplicabilidad en Monitorización Biológica
- No existe método validado para detectarlo en matrices específicas

Aductos Proteínas

- Cuantificables cuando la proteína es abundante en fluidos biológicos humanos
- Proteínas séricas hemoglobina y albúmina
- Hemoglobina más sensible por su abundancia aunque vida media más corta
- Probablemente no reparables
- Controvertida influencia del tabaquismo
- Relación con la exposición laboral (Bono et al., 2006; Nielsen et al. 2010; Carraro, 1997)

- No buen marcador
- Aductos en ADN posibles pero no validados en humanos
- Aductos de proteínas séricas necesitan mayor evidencia epidemiológica sólida
- Aductos de proteínas altamente variables en evaluación de exposición laboral particularmente en bajas exposiciones
- Variabilidad analítica

- Metabolismo oxidativo conlleva metabolitos electrófilos
- Forma aductos de proteínas de metabolitos del benceno
- Proteínas sanguíneas como albúmina y hemoglobina
- Niveles de aductos no se correlacionan bien con exposición ambiental (Yeowell- O'Connell et al. 2001, Lin et al. 2006, 2007)
- Inestabilidad de los aductos
- Influenciados fenol endógeno e hidroquinonas de la dieta (McDonald et al. 2001; Johnson et al. 2007)

- Múltiples cambios en la exposición laboral
- Disminución de concentraciones ambientales
- Necesidad de biomarcadores mas sensibles y específicos
- Finalidad de Prevenir alteraciones en la salud

Conclusiones

