

INDICES BIOLOGICOS

La vigilancia ambiental que fija las concentraciones máximas permitidas para los trabajadores expuestos a riesgos químicos y físicos ha sido la norma mundial reglamentaria. En cambio, los índices biológicos de la vigilancia médica se han considerado una información epidemiológica o clínica pero sin significado legal.

Los índices biológicos revelan la exposición efectiva a estos riesgos y, por lo tanto, pueden considerarse como "límites máximos permisibles" a igual que los índices ambientales.

Se describen las ventajas y limitaciones de la aplicación de los índices biológicos y se da como ejemplo la iniciativa reglamentaria de Chile por su inclusión e el decreto N° 19 de 1976.

LOS INDICES BIOLOGICOS EN SALUD OCUPACIONAL SU SIGNIFICADO Y APLICACION REGLAMENTARIA

Dr. HERNAN OYANGUREN M.

Jefe Subdepartamento Medicina Ocupacional

En el desarrollo de nuestra Salud Ocupacional fuimos enseñados bajo la hipótesis de que los agentes ambientales, cuantificados por las CAMP, eran la manera racional de abordar la prevención de los riesgos. Sin embargo, en los últimos 30 años la investigación médica, experimental y humana, ha puesto cada día mayor énfasis en los índices biológicos que se correlacionan con las CAMP en grado diverso, de acuerdo al tipo de agente ambiental. A continuación se tratará de analizar el significado de los índices biológicos, sus ventajas y limitaciones y su aplicación en la práctica.

El criterio de las CAMP se basa en el concepto de umbral, según el cual los individuos expuestos a un agente y por un período suficiente presentan una respuesta al agente cuando éste tiene una concentración o una intensidad determinada. Este concepto de umbral mínimo para producir una respuesta orgánica es una relación no lineal entre la dosis y la respuesta según Nordberg (1).

Sin embargo, estos criterios pueden variar porque hay situaciones que permiten: a) desarrollar indicadores más sensibles que hacen variar los umbrales, y b) ciertos agentes pueden ser dañinos a cualquier concentración. Existen campos de controversia res-

pecto a umbral en el caso de las radiaciones ionizantes y en los agentes carcinógenos, en los cuales se aplica el concepto lineal.

En el medio ambiente se miden las concentraciones de los agentes químicos o las intensidades de energía de los agentes físicos que configuran los "índices ambientales", que constituyen la magnitud de la exposición laboral y a los cuales se les ha aplicado el criterio de niveles permisibles. Por parte del organismo existen, según Zielhuis, "pruebas de exposición" (2), que representan la magnitud del efecto orgánico de los agentes ambientales y que se denomina "indicadores o índices biológicos". El uso progresivo de estos índices ha sido posible por el rápido progreso de las técnicas analíticas y del conocimiento progresivo de la farmacocinética y farmacodinamia, todo lo cual ha llevado a la concepción de que los índices biológicos tienen grandes ventajas sobre los índices ambientales. A este respecto es necesario plantear que la doctrina básica de la S.O. es determinar el deterioro precoz de la salud antes de su etapa clínica de enfermedad y la OMS lo define como el descubrimiento de las alteraciones de los mecanismos homeostáticos y compensadores cuando las variaciones bioquímicas, morfológicas y funcionales son todavía reversibles (3).

La "concentración biológica máxima permisible" o "límite máximo permisible" expresada por los índices biológicos, define la cantidad del tóxico absorbido, los efectos de la energía recibida (radiaciones ionizantes y no ionizantes y energía ondulatoria) o de la energía gastada (aeróbica y no aeróbica), que se revelan por los niveles humorales del tóxico o de sus metabolitos, por las alteraciones enzimáticas y metabólicas del organismo, las alteraciones hematológicas, las alteraciones neurofisiológicas o conductuales y las variaciones circulatorias y de la temperatura corporal. Con todos estos parámetros se tiende a evaluar la "exposición efectiva" a los agentes ambientales (3), como igualmente las tensiones del trabajo muscular. No compartimos el criterio de Zielhuis (2), que limita los índices biológicos sólo a las sustancias tóxicas y sus metabolitos y a reacciones muy específicas, como depresiones de enzimas por organofosforados y a alteraciones del Heme por el Plomo.

La introducción progresiva de los índices biológicos en Salud Ocupacional ha sido observada en los países desarrollados en el presente decenio. Pueden citarse los trabajos de Crepet (4), Iannacone y Cechetti (5), Homberg y Winell (6), Zielhuis (2) y Stockinger (7). En el simposio de la CEC-OMS-EPA de 1977 se definió a la observación biológica como "la recolección sistemática de muestras biológicas cuyo análisis de los contaminantes es de aplicación inmediata" (2). En Chile hemos decidido incluir en nuestro reglamento de concentraciones ambientales máximas permisibles (CAMP) en los lugares de trabajo, los índices biológicos en el artículo N° 20 (Anexo 1) del Decreto Supremo N° 19 del 14 de enero de 1976.

Antes de enumerar los tipos de índices biológicos, sus ventajas y limitaciones y especialmente en referencia al criterio de exposición efectiva a un agente presente en el ambiente, debemos hacer las siguientes consideraciones:

- a) El objetivo del índice biológico sería:
 - a.1) Un medio para medir la dosis recibida.
 - a.2) Un medio para determinar la relación entre la dosis y la presencia de síntomas biohumorales o clínicos referidos a la absorción, y

- a.3) La posibilidad de fijar los límites de tolerancia de estas sustancias para tomar medidas preventivas. El concepto de "concentración biológica permisible" se enfoca en las desviaciones metabólicas y homeostáticas que al final pudieran conducir a efectos críticos preclínicos o clínicos incipientes (3).

- b) La observación epidemiológica en el hombre y la experimental en el animal nos están dando cada día mayor información sobre la correlación entre las correlaciones ambientales y las biológicas, lo que permite fundamentar la aplicación de los índices biológicos.

- c) Es importante conocer la velocidad del metabolismo de las sustancias que cuanto más rápido sea, nos permitirá conocer mejor la correlación entre el ambiente y el índice biológico (ejemplo del benceno), y cuanto más lento sea y se acompañe incluso de depósito del agente en el organismo, esta correlación no será tan objetiva (ejemplo del plomo).

- d) Existen, además, factores individuales laborales que no permiten llegar a una adecuada correlación entre el ambiente y el índice biológico, como es el caso del aumento de la ventilación pulmonar que puede duplicar o triplicar la dosis que se imputa erróneamente a una determinada concentración ambiental, aunque ésta fuera continua o ponderada en el tiempo.

- e) Existen también problemas relacionados con bajas concentraciones ambientales cuyas respuestas biológicas son desconocidas para apreciar los efectos a largo plazo.

- f) Por último, el progreso de las técnicas analíticas nos permitirán la determinación de futuros índices biológicos conjuntamente con el establecimiento de los niveles o parámetros de normalidad o de referencia.

Tipos de Índices Biológicos

Los índices biológicos se basan en alteraciones somáticas (histológicas y celulares), funcionales (sistemas y órganos), bioquímicas y humorales y conductuales (psicobiológicos). A estas manifestaciones objetivas Holberg y Winell (6) agregan síntomas de irritación, aceptación de olores e incluso sensación de ambiente estéticamente desagradable, índices que si bien sirven para esta-

blecer una mejor calidad de vida o de bienestar, estarían lejos de ser alcanzados en países en desarrollo. En primer lugar, describiremos los agentes biológicos por agentes químicos y, en segundo, los índices debidos a agentes físicos y polvos.

1.— Índices biológicos por agentes químicos:

1.1.— *Nivel del agente en los humores corporales, especialmente la sangre y la orina, situación que es típica en el caso de los metales.* Los niveles de ellos revelan en principio sólo exposición, pero cuando son muy altos son concurrentes con los efectos críticos y clínicos. Ej., Pb en sangre y orina; Hg y Cr en orina.

1.2.— *Metabolito del agente que es eliminado por la orina y que es característico de los solventes y otros compuestos orgánicos.* A igual que los metales pueden significar sólo exposición, pero en niveles altos podrían acompañarse de efectos críticos o clínicos. Ej., fenol en exposición a bencol; ácido hipúrico en composición a tolueno; ácidos mandélico y fenilgloxílico en la exposición a estireno y ácido tricloroacético y tricloroetano en la exposición a tricloroetileno.

1.3.— *Metabolitos del organismo alterado por la acción del agente (metal) que revela el efecto crítico con aumento del metabolito.* Ej., aumento del ácido deltaminolevulínico (ALA) y de la coproporfirina urinaria (CPU) y de protoporfirina eritrocitaria (PPE) por acción del Pb.

1.4.— *Inhibición de la enzima que regula el metabolismo normal, como es el caso de la depresión de la ALA, dehidrogenasa en exposición al Pb.*

1.5.— *Inhibición de la enzima que regula un mecanismo normal, como es el caso de la acetilcolina que puede acumularse por depresión de la enzima colinoesterasa debida a la acción de los pesticidas organofosforados.*

1.6.— *Alteración funcional de un órgano o sistema: hepático, renal o hematológico con variación de los componentes normales o aparición de componentes anormales. Igualmente alteración funcional de los órganos de los sentidos, como el oído y la vista.*

1.7.— *Reacciones conductuales caracterizadas por cambios de la conducta y de las reacciones nerviosas, que pueden ser detectables por baterías de pruebas.*

2.— Índices biológicos por agentes físicos

2.1.— *Aumentos del pulso, temperatura corporal y cantidad de sudor por acción de la carga física del trabajo muscular y/o de la carga calórica ambiental.*

2.2.— *Alteraciones auditivas, somáticas y psíquicas por acción del ruido.*

2.3.— *Alteraciones circulatorias, neurológicas y articulares por acción localizada o somática por acción generalizada de las vibraciones.*

2.4.— *Aumento de temperatura local o generalizada por acción del ultrasonido y ondas cortas.*

2.5.— *Opacidad del cristalino por radiaciones ionizantes y onda corta.*

2.6.— *Lesiones cutáneas, hematológicas y de las gónadas por radiaciones ionizantes.*

Ventajas de los Índices Biológicos

Elkins (7) ya en 1967 indica las ventajas del uso de los índices biológicos con el criterio de máximos permisibles que él denominó "valores biológicos límite". Actualmente Zielhuis (8) plantea el concepto de "carga laboral total" que es producida por la demanda del trabajo mismo (sistema músculo energético y sistema nervioso) y por demandas del ambiente (factores químicos, físicos, biológicos y psicosociales). Esta carga total determinaría el verdadero límite permisible de un agente con su grado de alteración metabólica, alteración funcional y enfermedad clínica. En suma, una alteración funcional manifestada por una relación entre la capacidad física y mental y la carga ambiental del trabajo.

Las ventajas de los índices biológicos serían las siguientes:

1.— *El trabajador o el grupo expuesto es el propio receptor de la exposición y, por lo tanto, el índice biológico revela mejor la exposición efectiva al riesgo ambiental y es independiente de la vía o vías por donde se produjo el ingreso letal de los agentes ambientales.*

- 2.— Las concentraciones aéreas no son continuas y pueden ser intermitentes o presentar alzas, y a menos que se haga un registro continuo y ponderado, la evaluación será imprecisa o falsa.
- 3.— La vía de absorción puede ser la cutánea, que no está comprendida en las concentraciones aéreas. Un 23% de las sustancias tienen absorción cutánea (Stockinger, 9).
- 4.— Las concentraciones aéreas no consideran la carga física y el volumen respiratorio minuto para determinar la dosis total (Zielhuis, 8).
- 5.— En exposiciones mixtas la evaluación del efecto no es sólo aditiva, porque hay sustancias potenciadoras, sinérgicas o antagonicas.
- 6.— Existen factores de variación personal que dependen de la respiración bucal, del descuido o mala técnica del trabajo, como también factores genéticos que explican la hipersensibilidad de ciertos individuos.

Limitaciones de los Indices Biológicos

Según Zielhuis (2) los índices biológicos tendrían las siguientes limitaciones:

- 1.— No existen parámetros biológicos para muchos agentes en el estado actual de las técnicas analíticas, y por desconocimiento de su metabolismo.
- 2.— Requieren muestreo humano que a veces puede ser negativo (sangre).
- 3.— No hay información suficiente sobre los niveles biológicos y sólo se conocen los promedios y no las variaciones interindividuales. Esto hace que muchos niveles biológicos no sean confiables.
- 4.— Los procesos analíticos que requieren una sensibilidad del método y una técnica normalizada y confiable son a veces imprecisos en algunos países (aunque lo son también para las mediciones ambientales).
- 5.— No son aplicables a los agentes que no entran en la circulación, como son los que actúan en la superficie (irritantes respiratorios).

Comentario

Se ha tratado de fundamentar el uso de los índices biológicos en Salud Ocupacional. El Comité Mixto OIT-OMS de Salud Ocupacional en su 6º Informe, junio de 1968, "Niveles Admisibles de Exposición Profesional a las Sustancias Tóxicas Transmitidas en el Aire", en el Capítulo 3 "Indicadores biológicos de la exposición al medio" (10), declaró: "Las concentraciones de algunas sustancias en muestras biológicas corresponden más o menos al grado de exposición y constituyen un índice que permite obtener una mayor protección que la conferida por la vigilancia del medio exclusivamente". En consideración a las limitaciones de estos índices en esa época, agregó: "La adecuada protección de las personas expuestas a materias tóxicas depende normalmente de la vigilancia del medio y de la toma de muestras biológicas, más que de la observación de los efectos nocivos. Aún siendo importantes, los índices biológicos de exposición no deben reemplazar sistemáticamente el muestreo y el análisis del aire ambiente". Finalmente, en la conclusión N° 8 declara que es necesario proseguir los estudios sobre las concentraciones de las sustancias tóxicas en muestras biológicas para determinar las concentraciones de los no expuestos, las concentraciones que indican una absorción superior a la normal y las concentraciones indicadoras de niveles peligrosos de absorción.

Posteriormente, los expertos de la OMS (11), han insistido en la progresiva aplicación de la vigilancia médica en el control de la salud del trabajador y que tiene tanto valor como la vigilancia del medio. Al respecto también los expertos de la OMS insisten que el criterio debe ser la "detección precoz del deterioro de la salud debido a la exposición profesional" (3). Los índices biológicos que se aplican para estos propósitos consisten en pruebas espirométricas, audiométricas, índices de carga de calor, niveles de metales y solventes en el organismo, como igualmente sus metabolitos, alteraciones de la actividad enzimática (colinesterasa, ALA, etc.), alteraciones de funciones hepáticas y renales y otros trastornos metabólicos.

Siguiendo a Zielhuis, y a pesar que no concordamos con su criterio restringido de los índices biológicos, ellos son tan confiables o quizás más que los índices ambien-

tales porque se acercan más a la exposición total y tienen relación directa con el estado de salud. Zielhuis no acepta el uso de niveles de promedios de grupos y prefiere el uso de índices biológicos basados en distribuciones de "percentiles" que representen grupos pequeños o individuos en riesgo (12).

Finalmente, estimamos que esta iniciativa (13) ya legalizado en Chile sobre el uso de los índices biológicos en Salud Ocupacional, sea considerada en su relación con el equipo multiprofesional que debe actuar en este campo. El uso de los índices biológicos no

excluye los índices ambientales y nos dará mayor seguridad, especialmente en los estudios epidemiológicos, que son la base de la prevención de los riesgos del trabajo. Aunque las opiniones no sean todavía unánimes y los ambientalistas no acepten que el hombre sea el "instrumento de muestreo" y que los biólogos afirmen que únicamente "la absorción" revela la contaminación y tensión del ambiente, queda todavía mucho camino que recorrer juntos para dilucidar no sólo cuál de los grupos tiene la razón, sino para lograr el procedimiento que mejor proteja la salud de nuestros trabajadores.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— **NORDBERG, G. F.**— "Effects and dose-response relationship of Toxic-Metals: A report from an international meeting", *Scan. J. Work environ. & health*, 2: 37-42, 1976.
- 2.— **ZIELHUIS, R. L.**— "Biological monitoring: Guest lecture given at the 26th Nordic Symposium on Industrial Hygiene", Helsinki, October 1977, *Scan. J. Work environ. health*, 4: 1-19, 1978.
- 3.— "Detección precoz del deterioro de la salud debido a la exposición profesional", *Informes de un grupo de Estudios de la O. M. S., Serie de Informes Técnicos N° 571*, 1975.
- 4.— **CREPET, M.**— "I. M. A. C. Biologici", *Red. Lavoro*, 64: 206-214, 1973.
- 5.— **INNACONE, A. e CECHETTI, G.**— "M. C. A. del solvente nell'industria", *Med. Lavoro*, 64: 190-197, 1973.
- 6.— **HOLMBERG, B. and WINELL, M.**— "Occupational health standards. An international comparison", *Scan. J. Work. environ and health*, 3: 1-15, 1977.
- 7.— **ELKINS, H. B.**— "Excretory and Biologic Threshold Limits", *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 28: 305-314, 1967.
- 8.— **ZIELHUIS, R. L.**— "Threshold limit values and total work load", *J. O. M.* 13: 30-34, 1971.
- 9.— **STOCKINGER, H. E.**— "Usefulness of biological and air standards for lead", *J. O. M.* 17: 108-110, 1975.
- 10.— **O. M. S.**— "Niveles admisibles de exposición profesional a las substancias tóxicas transmitidas por el aire", 6to. Informe del Comité Mixto OIT/OMS de Higiene del Trabajo, *Inf. Técnico N° 415*, 1969.
- 11.— "Vigilancia del medio y de las condiciones de salud en los programas de higiene del trabajo", *Informe de un grupo de Estudio de la O. M. S., Serie de Informes Técnicos N° 535*, 1973.
- 12.— **ZIELHUIS, R. L. and VERBERK, M. M.**— "Validity of biological tests in epidemiological toxicology", *Inst. Arch. of Occ. H.*, 32: 167-190, 1974.
- 13.— **MINISTERIO DE SALUD.**— "Reglamento sobre Concentraciones Ambientales Máximas Permisibles en los lugares de trabajo", *Decreto Supremo N° 19*, 14 enero 1976, publicado en el *Diario Oficial* del 29 de marzo de 1976.

A N E X O

REGLAMENTO SOBRE CONCENTRACIONES AMBIENTALES MAXIMAS PERMISIBLES EN LOS LUGARES DE TRABAJO. DECRETO N° 19, 14-2-1976, MINISTERIO DE SALUD (DIARIO OFICIAL DEL 16-3-1976)

Artículo 2º— Sin perjuicio de las concentraciones ambientales máximas permisibles o en ausencia de ella, se aplicarán también los índices biológicos permisibles que se indican a continuación:

Agente	Muestra biológica	Indicador biológico	Límite máximo permisible
Arsénico	Orina	Arsénico Exposición crónica	1.0 mg/l
Aminas (anilina y nitrobenzeno)	Orina	P-aminofenol Exposición diaria	0.050 mg/l
Benceno (benzol)	Orina	Fenol Exposición diaria	150.0 mg/l
Cadmio	Orina	Cadmio Exposición diaria	0.200 mg/l
Carbono disulfuro	Orina	Ditiocarbamatos. Método azida de yodo coeficiente de exposición (E)	6.5
Carbono monóxido	Sangre	Carboxihemoglobina Exposición diaria	10%
Cromo y sus sales	Orina	Cromo Exposición crónica	0.120 mg/l
Estireno	Orina	Acido mandélico Exposición diaria	2.000 mg/l
Fluoruros	Orina	Fluor Exposición crónica	4.0 mg/l
Mercurio y sus sales	Orina	Mercurio metálico Exposición crónica	0.300 mg/l
Organofosforados	Orina	P-nitrofenol Exposición diaria	0.400 mg/l
	Sangre	Colinoesterasa Exposición diaria	75% de actividad (límite mínimo)
Plomo y sus sales	Sangre	Plomo	0.070 mg/100 g
	Orina	Plomo	0.200 mg/l
	Orina	Acido deltaaminolevulínico (ALA)	20 mg/l (2 mg/%)
	Orina	Coproporfirinas (CPU) Exposición crónica	0.500 mg/l
Tolueno	Orina	Acido hipúrico Exposición diaria	3.4 mg/l
Tricloroetileno	Orina	Acido tricloroacético (TCA)	200 mg/l
		Tricloroetanol (TCE) Exposición semanal	320 mg/l
Selenio	Orina	Selenio Exposición crónica	0.200 mg/l