



**Indicadores biológicos
para la valoración
de la exposición humana
a compuestos
químicos industriales:**

Aminas Aromáticas

R. Lauwerys

Compuestos Nitrogenados

Aromáticos

R.Lauwerys



**GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT**

SERIE ENES DE SALUT I TREBALL

TÍTULOS PUBLICADOS

1. Normativa básica sobre los Servicios Médicos de Empresa, 1ª Ed., 1991; 2.ª Ed., 1993.
2. Sida y puesto de trabajo, 1ª Ed., 1991; 2.ª Ed. 1992; 3.ª Ed., 1993.
3. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (I). 1.ª Ed., 1992; 2.ª Ed., 1994.
4. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (II). 1.ª Ed., 1992; 2.ª Ed., 1994.
5. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Benceno (EUR 8476 EN)**.
6. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Cadmio (EUR 8476 EN)**.
7. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Disolventes Hidrocarburos Clorados (EUR 8476 EN)**.
8. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Plomo (EUR 8476 EN)**.
9. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Manganeso (EUR 8476 EN)**.
10. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Titanio (EUR 8476 EN)**.
11. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Tolueno (EUN 8476 EN)**.
12. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Acrlonitrilo (EUR 8903 EN)**.
13. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales. **Aluminio (EUR 8903 EN)**.
14. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición a los compuestos químicos industriales: **Cromo (EUR 8903 EN)**.
15. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cobre (EUR 8903 EN)**.
16. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Estireno (EUR 8903 EN)**.
17. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Xileno (EUR 8903 EN)**.
18. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Zinc (EUR 8903 EN)**.
19. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Compuesto alquílicos de plomo (EUR 10704 EN)**.

Título original de la obra completa: **Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chernicalis EUR 11478 EN**

Editado por: L. Alessio, A. Berlin, M. Boni, R. Roi

Comanditario: Comisión de las Comunidades Europeas

Editor: Oficina para las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas

(c) ECSC - EEC - EAEC, Bruselas- Luxemburgo, 1988

ADVERTENCIA LEGAL: Ni la Comisión de las Comunidades Europeas, ni ninguna persona que actúe en nombre de la Comisión, es responsable del uso que pueda hacerse de la información que sigue.

Edición en castellano: Generalitat Valenciana
Conselleria de Sanitat i Consum
Direcció General de Salut Pública

Traducción: Vicent Villanueva Ballester
Beatriz Fatas Juberías
Servicio de Salud Laboral

Depósito Legal: V-2.468-1995

Produce: DIELE Edicions, S. L.

Imprime: Grafisom

Diseño Portada: Antonio Solaz

Índice

Prólogo al quinto volumen	5
Aminas Aromáticas	8
Resumen	9
Introducción	12
Cambios biológicos relacionados con la exposición a Aminas Aromáticas	13
Metabolismo.	17
Indicadores biológicos de exposición	18
Pruebas que reflejan la exposición a sustancias mutagénicas y potencialmente carcinogénicas.	23
Conclusión	24
Investigaciones necesarias	25
Bibliografía	26
Compuestos Nitrogenados Aromáticos	36
Resumen	37
Compuestos Nitrogenados Aromáticos	39
Introducción	40
Metabolismo	41
Indicadores biológicos de exposición	41
Conclusiones	43
Investigaciones necesarias	44
Bibliografía	45

Prólogo al quinto volumen

Con el quinto volumen de la serie de monografías publicada por la Comisión de las Comunidades Europeas sobre “Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales”, se han cubierto 27 sustancias o grupos de sustancias ampliamente usadas en la industria y la agricultura.

Este volumen contiene monografías sobre Plaguicidas carbamatos, Níquel, Aminas aromáticas y Compuestos nitrogenados aromáticos, tomando así en consideración compuestos químicos ampliamente usados en agricultura.

Los Plaguicidas Carbámato suponen riesgos no sólo en el caso de exposición laboral, sino también en el caso de ingesta, a través de la dieta, en la población general. Con la inclusión de las Aminas aromáticas y los Compuestos nitrogenados aromáticos, se han considerado, por primera vez en esta serie, indicadores biológicos para la valoración de la absorción y efectos precoces de compuestos mutagénicos y potencialmente carcinogénicos, indicadores que podrían ser usados para identificar grupos a riesgo de exposición a sustancias genotóxicas. La monografía sobre el Níquel examina los problemas relacionados con la exposición a este metal que con frecuencia puede causar efectos inmunológicos, tanto en la población general como en sujetos expuestos laboralmente, y considera el exceso de incidencia de efectos carcinogénicos en subgrupos de trabajadores de refinerías expuestos a ciertos compuestos de níquel.

A la vista de las muchas peticiones recibidas, los volúmenes previos han sido reimpresos.

El sexto volumen está en preparación y se publicará en 1989. Incluirá las siguientes sustancias: Monóxido de carbono, por P. Grandjean (Instituto de Salud Comunitaria, Universidad Odense); Etilbenceno y Cumeno, por R. Lauwerys (Departamento de Medicina Laboral e Higiene, Universidad Católica de Lovaina); Berilio, por P. Apostoli (Ins-

tituto de Salud Laboral, Universidad de Brescia, Italia); Gases Anestésicos, por E. Capodagio, (Instituto de Salud Laboral, Universidad de Pavía); y Selenio, por K. H. Schaller (Instituto de Medicina Laboral y Social de la Universidad de Erlangen-Nurnberg, FRG).

Los Editores 1988

**Indicadores
Biológicos para la
valoración de la
exposición humana
a compuestos
químicos
industriales**

**Aminas
Aromáticas**

R. Lauwerys

Las aminas aromáticas pueden absorberse por todas las vías: piel, pulmón y tracto gastrointestinal. Dependiendo de su estructura química y rutas metabólicas, las aminas aromáticas pueden inducir efectos tóxicos diversos, como producción de metahemoglobina y sulfhemoglobina, anemia hemolítica, anemia aplásica, daño hepático y renal, reacciones alérgicas, efectos mutagénicos y carcinogénicos, interferencia con el aparato reproductor y efectos teratogénicos.

La exposición a la metahemoglobina formada por aminas aromáticas puede ser fácilmente establecida mediante la determinación de metahemoglobina. Se ha propuesto un valor límite biológico del 5% de metahemoglobina.

La producción de cuerpos de Heinz no es un indicador fiable de la cantidad de aminas absorbidas.

La determinación de aminas aromáticas y/o sus metabolitos, recogida durante el período de exposición, puede representar, en ciertas circunstancias, un método válido para detectar absorción; sin embargo, excepto para el p-aminofenol, un metabolito urinario de la anilina, las relaciones entre la absorción de aminas específicas y su concentración (o la de sus metabolitos) en orina, son aún desconocidas.

La medida de los metabolitos totales diazo-positivos en orina, recogida durante la exposición, puede ser usada para detectar grupos en riesgo; sin embargo, debido a la influencia de varios factores de confusión, esta prueba no tiene valor usada para los individuos y tiene una baja sensibilidad.

La determinación de aductos de aminas aromáticas con proteínas (p.e.: albúmina, hemoglobina) o ADN representa un nuevo método para valorar la exposición a aminas aromáticas genotóxicas. Sin embargo, en algunas aminas aromáticas que pueden transfor-

marse en los hematíes, los aductos con hemoglobina pueden detectarse sin la necesaria formación de aductos de ADN tisulares.

Otras pruebas, como la determinación de la actividad mutagénica en orina y el estudio de cambios citogenéticos en linfocitos periféricos, que han sido propuestos para valorar la exposición a agentes genotóxicos, podrían también usarse para detectar grupos de trabajadores potencialmente en riesgo de exposición excesiva a aminas aromáticas mutagénicas.

Usos y exposición

Las aminas aromáticas representan un gran grupo de sustancias químicas, ampliamente usadas en procesos industriales tales como teñido de tejidos y cuero, como productos intermedios de colorantes y en la producción de fármacos, plaguicidas y plásticos (Kriek 1983).

CAMBIOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A AMINAS AROMÁTICAS

Formación de metahemoglobina

Varias aminas aromáticas (p.e. anilina, p-fluoroanilina) pueden llevar a la formación de metahemoglobina in vivo.

La metahemoglobina es la forma oxidada de la hemoglobina (la forma en la cual el hierro se oxida pasando de su estado ferroso habitual al estado férrico). La metahemoglobina no puede transportar oxígeno. Mientras que, para que sea evidente la presencia de cianosis, es necesaria una reducción de hemoglobina de 5 g/100 ml, sólo 1,5 g/100 ml de metahemoglobina es suficiente para que se produzca cianosis (Finch 1948).

El eritrocito humano normal contiene un sistema de reducción de la metahemoglobina dependiente de la generación de nicotinamín adenín dinucleótido reducido (NADH). Este sistema ha sido denominado diaforasa, NADH-metahemoglobín reductasa, NADH-dehidrogenasa, NADH-metahemoglobinferrocianida reductasa y, actualmente, NADH-citocromo b5 reductasa (Jaffé 1985). Es el sistema más importante de conversión de metahemoglobina en hemoglobina funcionante, transportadora de oxígeno.

Mientras se acumula, la metahemoglobina tiene una capacidad de aceleración de alrededor de 1 umol de hemo por hora por mililitro de eritrocitos (Jaffé 1985).

Producción de sulfhemoglobina

Algunos compuestos aromáticos amino (p.e. anilina, nitrobenzeno, tolueno, diamina, dinitrobenzeno), pueden inducir la formación de sulfhemoglobina.

Al igual que la metahemoglobina, la sulfhemoglobina no puede transportar el oxígeno. La presencia de 0,5 g/100 ml de sulfhemoglobina produce cianosis clínica.

Al contrario que la metahemoglobina, la sulfhemoglobina es estable in vivo y puede detectarse durante varias semanas tras la exposición. La sulfhemoglobina no puede reconvertirse en hemoglobina; la única manera de eliminarla es la destrucción del eritrocito (Jope 1946). También es estable in vitro en muestras de sangre. La sulfhemoglobina no se encuentra en la sangre de los sujetos normales,

Anemia hemolítica

La intoxicación por aminas aromáticas (p.e. nitrobenzeno, trinitrotolueno, toluidina azul) puede producir hemólisis probablemente secundaria a la deplección de glutación.

El riesgo de hemólisis es mayor en sujetos con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (Teunis et al. 1970).

Anemia aplástica

Se han asociado casos aislados de anemia aplástica a la exposición de aminas aromáticas (p.e. trinitrotolueno, 2,4 diaminotolueno, 2-metil-1,4-fenildiamina) (Hopkins y Manohara 1985, Toghil y Willcox 1976).

Toxicidad hepática

Algunas aminas aromáticas son hepatotóxicas. La metilendiamina (4-diamino-difenilmetano) ha sido responsable de varios casos de hepatitis tóxica (Kopelman et al. 1966, Mc Gill y Motto 1974).

Toxicidad renal

Algunas aminas aromáticas (p.e. p-fenilendiamina) son nefrotóxicas, produciendo necrosis tubular, principalmente tras exposición aguda (El-Ansary et al. 1983)

Reacciones alérgicas

Las aminas aromáticas (p.e. parafenilendiamina) son causa frecuente de dermatitis alérgica de contacto (Fisher 1975) y, más raramente, de urticaria (Edwards y Edwards 1984).

Mutagénesis

Muchas arilaminas (p.e. m-fenildiamina, m-toluenodiamina, 2,4-diaminoanisol) han mostrado propiedades mutagénicas en animales y en varios ensayos in vitro en presencia de un sistema activador (Fahmy y Fahmy 1977, IARC 1978, Lazear y Lovie 1977).

Carcinogénesis

La exposición laboral a algunas aminas aromáticas se ha asociado al cáncer de vejiga urinaria en el hombre (p.e. bencidina, 2-naftilamina, 4-aminobifenil) (Clayson 1976).

En animales, algunas aminas aromáticas (p.e. 3,3' diclorobencidina, 4,4' metilénbis-2-cloroanilina, 4,4' metilendianilina) pueden inducir cáncer en varias localizaciones (hígado, intestino, oído, pulmón, tiroides, suprarrenales, sistema linfático ..)

Para revisar la carcinogenicidad de las aminas aromáticas pueden consultarse los volúmenes de la IARC números 16, 27, 28 y 29. La citología exfoliativa estándar, desarrollada originalmente por Papanicolau, se ha usado en el sedimento urinario para identificar anomalías celulares entre los trabajadores expuestos a carcinógenos urinarios. La hematuria microscópica puede ser un signo precoz de tumor de vejiga urinaria.

Se ha encontrado, además, elevación de un marcador tumoral (antígeno tisular polipeptídico) en el suero de trabajadores expuestos a carcinógenos de la vejiga urinaria (Kumar et al. 1978).

Incremento de la reactividad linfocitaria

Estudios inmunológicos han sugerido un aumento de la citotoxicidad linfocitaria a las células de vejiga cancerosa en pacientes de esta enfermedad. Taylor et al. (1979) y Kumar et al. (1980), que estudiaron trabajadores expuestos antes de 1952 a 1- y 2-naftilamina y bencidina, han informado que puede detectarse un aumento de la reactividad de los linfocitos en trabajadores considerados de alto riesgo de desarrollar cáncer de vejiga urinaria en los que no existe aún evidencia detectable de la enfermedad.

Efecto sobre el aparato reproductor

Algunas aminas aromáticas (p.e. 2,4 diaminotolueno) pueden ejercer efectos tóxicos sobre la espermatogénesis en la rata. Algunos informes sugieren que un efecto similar puede ocurrir en humanos (Thyssen et al. 1985).

Efectos teratogénicos

Algunas aminas aromáticas (p.e. 2,5 diaminotolueno) son teratogénicas en animales (Inouye y Muramaki 1977). No hay datos disponibles en humanos.

METABOLISMO

La absorción de las aminas aromáticas puede ocurrir por vía respiratoria y gastrointestinal y a través de la piel (Bronaugh y Congdon 1984, Chin et al. 1984, Hruby 1977, Shah y Guthrie 1983). Por ejemplo, la anilina es rápidamente absorbida a través de la piel tanto en forma de líquido como de vapor.

La biotransformación de las aminas aromáticas es compleja debido a la diversidad de reacciones que estos compuestos pueden experimentar (Kriek 1983). En la mayoría de las especies, la principal vía de detoxicación se produce mediante la N-acetilación y oxidación en los anillos de carbono por reacciones dependientes del citocromo P540 con formación de compuestos fenólicos excretados por bilis y orina en forma de O-glucuránidos y O-sulfatos.

El fenotipo de acetilación lenta parece incrementar el riesgo de cáncer de vejiga urinaria en sujetos expuestos a aminas aromáticas (Cartwright et al. 1982, Hanssen et al. 1985). La N-oxidación es habitualmente reconocida como el primer paso necesario en la formación del enlace covalente, la carcinogenicidad y la mutagenicidad de las aminas aromáticas (Kriek 1983). El N-hidroxiderivado es posteriormente activado por diversas reacciones.

La conversión de hidroxilaminas urinarias a electrófilos carcinogénicos en condiciones de acidez ligera en la luz de la vejiga urinaria, y el enlace subsiguiente de estos electrófilos con el ADN urotelial, ha sido propuesta como el suceso crítico en la iniciación del cáncer de vejiga urinaria inducida por arilamina. Los iones arilnitronio-carbonio, generados por las N-arilhidroxilaminas o sus derivados N- y O-acetilados, reaccionan con los grupos nucleofílicos en los ácidos nucleicos y proteínas con la formación de enlaces covalentes (Kadlubar et al. 1978, Kriek 1983).

En el organismo, una enzima azorreductasa es capaz de producir bencidina a partir de colorantes derivados de la bencidina. Una bacteria anaerobia aislada en heces humanas tiene también la capacidad de catalizar esta reacción (Cerniglia et al. 1982). En consecuencia, no es extraño que se encuentren trazas de bencidina en orina de trabajadores expuestos a colorantes derivados de la bencidina (Lowry et al. 1980, Meal et al. 1981). La N-fenil-2-naftilamina puede ser parcialmente reconvertida in vivo en 2-naftilamina, carcinógeno en humanos (Laham y Potvin 1983).

Las aminas aromáticas y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina. En algunos de ellos (p.e. anilina) es posible la secreción gástrica seguida de reabsorción intestinal (ciclo enterogástrico) (Irons et al. 1980).

INDICADORES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN

Se han propuesto varias pruebas biológicas para evaluar la intensidad de la exposición a aminas aromáticas.

Nivel de metahemoglobina

La determinación del nivel de metahemoglobina puede servir como método biológico rutinario para detectar una absorción excesiva de compuestos nitrogenados aromáticos que son transformados in vivo en metabolitos que catalizan la oxidación del hierro de la hemoglobina del estado ferroso al férrico

Debe subrayarse que no todas las aminas aromáticas son agentes formadores de metahemoglobina in vivo y, además, algunos compuestos químicos industriales distintos a las aminas aromáticas son también capaces de producir metahemoglobina, como los nitratos alifáticos (p.e. dinitrato de etilenglicol, nitratos alifáticos, varios compuestos nitrogenados aromáticos, nitratos in-

orgánicos y cloratos). En los eritrocitos de los individuos normales hay aproximadamente entre el 1 y el 2% de metahemoglobina.

Debido a la inestabilidad de la metahemoglobina en la muestra de sangre extraída, habitualmente se recomienda realizar la prueba lo antes posible. La metahemoglobina normalmente no puede detectarse en muestras de sangre de más de 24 horas a temperatura ambiente.

Se ha propuesto un valor límite biológico del 5% de metahemoglobina (Lauwerys 1983). Se han descrito diversos métodos espectrofotométricos para la determinación de metahemoglobina (Evelyn y Mally 1938, Groff et al. 1974, Hegesh et al. 1970, Horcker y Brackett 1944, Sakata et al. 1982).

Cuerpos de Heinz

Los cuerpos de Heinz (conglomerados de hemoglobina desnaturalizada) pueden encontrarse al microscopio de luz en eritrocitos de trabajadores expuestos a varios compuestos aminados aromáticos, pero este parámetro no es un indicador fiable de la cantidad de compuesto químico absorbido (Ikeda et al. 1977).

Aminas aromáticas y sus metabolitos en orina

Las aminas aromáticas libres y sus metabolitos (particularmente los derivados acetilados o hidroxilados) pueden ser cuantificados en orina, normalmente por cromatografía de gas y cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica o UV (Cocher et al. 1986; Ducos et al. 1985; Gristwood et al. 1974; Linch 1974; Lowry et al. 1980; Meal et al. 1981; Nony y Bownan 1978; Nony et al. 1983; Rice y Kissinger 1979; Scansetti et al. 1983; Thomas y Wilson 1984; Tomita y Nishimura 1976; Unger y Friedman 1979; Von Will et al. 1981; Van Roosmalen et al. 1979). Se ha descrito

además un método de cromatografía de capa fina para medir la concentración de aminas libres en orina (Sistovaris y Bartsch 1984).

Dada la corta vida media biológica de las aminas aromáticas y sus metabolitos, es preferible recoger la orina al final de la jornada de trabajo.

Actualmente hay insuficiencia de datos sobre las relaciones entre la incorporación al organismo de aminas específicas y su concentración (o la de sus metabolitos) en orina, o entre este último parámetro y su efecto sobre la salud. Con todo, estos análisis pueden ser útiles para detectar la absorción de aminas específicas (p.e. aquellas sospechosas de carcinogenicidad).

Para la anilina, sin embargo, se ha informado la siguiente relación entre exposición y concentración urinaria de p-aminofenol (OMS 1986):

- una exposición de 8 horas a 5 mg de anilina/m³ de aire da como resultado 35 mg de p-aminofenol, excretado en orina en las primeras 24 horas después del comienzo de la exposición

- una exposición de 8 horas a 19 mg de anilina/m³ de aire da como resultado 150 mg de p-aminofenol en orina de 24 horas

- en los niveles señalados anteriormente, las tasas de excreción de p-aminofenol durante la cuarta y la sexta hora de exposición son de 1,5 mg/h y 1,3 mg/h, respectivamente.

Para la anilina, la ACGIH (1986) ha propuesto un índice de exposición biológica para el p-aminofenol de 50 mg/l (valor de grupo).

El Deutsche Forschungsgemeinschaft (1986) ha recomendado que la concentración de anilina libre en orina no debería exceder de 1 mg/l (final del turno),

El California Standard para el 4,4' metilenbis (2-cloroanilina), o MOCA, es 100 mg/l, pero los datos científicos son insuficientes para sustentar este nivel de acción (Ward et al. 1986).

Metabolitos diazo-positivos en orina

Se ha encontrado una concentración aumentada de metabolitos diazo-positivos en orina de trabajadores expuestos a varios compuestos aminados aromáticos (Armeli et al. 1980; Ikeda et al. 1977; Linch 1974).

La prueba colorimétrica tiene numerosas limitaciones. No es específica para aminas aromáticas; p.e., también pueden medirse compuestos nitrogenados aromáticos.

El espectro de extinción de diferentes aminas difiere. Los resultados deben ser expresados en términos de equivalentes de una amina aromática específica usada como estándar. Hay un nivel basal de metabolitos diazo-positivos en todas las orinas.

En un grupo de 149 personal no expuestas laboralmente hemos encontrado un valor medio de 4,5 mg/g creatinina (equivalente p-aminofenol) con un valor del percentil 95 de 6,6 mg/g de creatinina. Estos resultados son coincidentes con los informados por Armeli et al. (1980). No se encontró diferencia debida al sexo o al consumo de tabaco, pero el consumo de ciertos medicamentos (p.e. analgésicos) puede llevar a un incremento marcado de la excreción urinaria de metabolitos diazo-positivos. A la vista de todos estos factores de confusión, esta prueba no tiene valor sobre una base individual. Sólo es posible su aplicación en una prueba de cribado para detectar grupos de trabajadores en riesgo.

Complejos de aminas aromáticas

Varias aminas aromáticas se biotransforman en metabolitos electrofílicos que enlazan con puntos nucleofílicos o macromoléculas biológicas como el ADN o proteínas (Belard y Kadlubar 1985).

Varios estudios en los que los animales eran expuestos a precursores electrofílicos marcados radiactivamente indican que, para varios tipos de compuestos genotóxicos, la ratio entre la formación de complejos ADN en varios tejidos y el enlace a proteínas, particularmente hemoglobina, es constante en un amplio rango de dosis (Neumann 1983). En estas condiciones, la prueba de enlace con proteínas puede usarse como un estimador indirecto del enlace con ADN.

La hemoglobina y la albúmina son las dos proteínas más prometedoras para la dosimetría.

La albúmina es abundante y reactiva, tiene una vida media en sangre de 20 a 24 días y es sintetizada en el hepatocito, lugar donde muchos carcinógenos son metabolizados, transformándose en formas reactivas. La hemoglobina también es abundante y contiene grupos amino, aromáticos y sulfhidriilo, con los que muchos carcinógenos pueden reaccionar. Además, al ser la vida media de la hemoglobina en los hematíes de alrededor de 120 días, el nivel circulante de complejos de hemoglobina puede reflejar la exposición a algunos carcinógenos aromáticos, como el 4-aminobifenil (Farmer et al. 1984). Sin embargo, debería reconocerse que para productos químicos como algunas aminas aromáticas, que pueden biotransformarse en los hematíes, los complejos de hemoglobina podrían detectarse sin la necesaria formación de complejos de ADN tisular.

Hasta ahora, en humanos, se ha informado de determinación de complejos de hemoglobina para la anilina (Lewalter y Korallus 1985) y para el 4-aminobifenil (Bryant et al. 1987; Skipper et al. 1986). La

formación de complejos de albúmina sólo ha sido demostrada en animales tratados con 4-aminobifenil.

Se ha propuesto un valor de tolerancia biológica de 100 mg/l de sangre para la anilina producida por el conjugado de anilina-hemoglobina (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1986).

PRUEBAS QUE REFLEJAN LA EXPOSICION

A SUSTANCIAS MUTAGÉNICAS

Y POTENCIALMENTE CARCINOGÉNICAS

Estas pruebas, que han sido propuestas para valorar el riesgo de exposición a agentes carcinogénicos, pueden también aplicarse a aminas aromáticas. Estas pruebas han sido objeto de varios simposios recientes (véase p.e. Berlin et al. 1984). Únicamente serán listadas aquí. Sus limitaciones, sin embargo, deberían tenerse en cuenta.

Observaciones citogenéticas en células somáticas humanas

La detección de cambios citogenéticos (p.e. aberraciones cromosómicas y cariotípicas, cambios en cromátidas hermanas, prueba del micronúcleo en linfocitos periféricos) han sido usados para valorar la exposición humana a compuestos químicos genotóxicos.

Actividad mutagénica en medios biológicos

La determinación de actividad mutagénica en medios biológicos tiene por objeto detectar exposición a agentes químicos mutagénicos o a productos químicos transformados por el organismo en agentes químicos mutagénicos (p.e. aminas aromáticas mutagénicas).

La actividad mutagénica se detecta por varias pruebas de corto plazo que se basan en la interacción del compuesto químico activo con el ADN de una bacteria (p.e. la prueba de Ames), drosophila o células de mamífero. Estas pruebas se realizan en presencia o ausencia de sistemas de bioactivación (p.e. microsomas hepáticos).

Las pruebas de mutagenicidad se aplican normalmente en orina. Estas pruebas comparten algunas características que deben tenerse en cuenta en la interpretación de resultados. No son específicas respecto a la exposición y son sensibles a muchos factores de confusión como el consumo de tabaco, los medicamentos o la dieta. Además, como la mayoría de los métodos miden compuestos químicos en fluidos del organismo, reflejan principalmente exposiciones recientes (es decir, exposición en las 48-72 horas previas).

La única aplicación práctica de estas pruebas es detectar grupos de trabajadores potencialmente a riesgo de exposición excesiva a agentes mutagénicos (p.e. aminas aromáticas carcinógenas).

CONCLUSION

En la actualidad, los métodos más útiles para detectar exposición reciente a aminas aromáticas son la monitorización del nivel de metahemoglobina por aminas capaces de oxidar el hierro de la hemoglobina, y la medida de las aminas o sus metabolitos en orina. Para la metahemoglobina, se ha propuesto un valor límite del 5%.

Las relaciones entre la incorporación al organismo y su concentración en orina o entre este último parámetro y el riesgo para la salud no han sido lo suficientemente estudiados como para proponer valores límite biológicos significativos.

La determinación sistemática de los compuestos diazopositivos totales en orina puede, en ciertas circunstancias, permitir detectar grupos de sujetos expuestos a aminas aromáticas, aunque muchos factores de confusión dificultan el uso de esta prueba sobre una base individual.

Se están haciendo intentos para desarrollar métodos para medir los complejos de aminas aromáticas con proteínas, particularmente hemoglobina. Ello ofrecerá la ventaja de valorar la exposición interna durante el período de vida de la proteína.

INVESTIGACIONES NECESARIAS

Se necesita mayor información sobre la relación entre parámetros que reflejen la dosis interna de las aminas aromáticas (p.e. aminas y sus metabolitos en orina, complejos de aminas con macromoléculas tisulares) y el riesgo de efectos adversos, para definir mejor valores aceptables para estos parámetros.

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Biological Exposure Indices p.53 in *Threshold Limit Values for Chemical Substances in the Work Environment*, 1986-1987. Cincinnati, Ohio.

Armeli G., Baldratti G., Cazzoli F., Rabbi E. (1980). "Determination of total urinary aromatic amines in non-occupationally exposed subjects" . *G. Ital, Med. Lav.* 2, 117 (in italian)

Belard F.A., Kadlubar F.F. (1985). Formation and persistence of arylamine DNA adducts in vivo. *Environ. Health Perspectives.* 62, 19.

Berlin A., Draper M., Hemminki K., Vainio H. (Editors).(1984). "Monitoring human exposure to carcinogenic and mutagenic agents." *International Agency for Research on Cancer*, Lyon.

Bronaugh R.L., Congdon E.R. (1984). "Percutaneous absorption of hair dyes: correlation with partition coefficient, *J. Inv. Dermatol.* 83, 123.

Bryant M.S. Skipper P.L., Tannenbaum S.R., Maclure M. (1987). "Hemoglobin adducts of 4-aminobiphenyl in smokers and non-smokers." *Cancer Res.* 47,602.

Cartwright R.A., Rogers H.H., Barham-Hall D., Glashan R.W., Ahmad R.A., Higgins E., Kahor M.A. (1982). "Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer." *Lancet* ii, 842.

Cerniglia C.E., Freeman J.P., Franklin W., Pack L.D. (1982). "Metabolism of benzidine and benzidine-congener based dyes by human, monkey and rat intestinal bacteria." *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 107,1224.

Chin B., Tobes M.C., Has S.S. (1983). "Absorption of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by human skin." *Env. Res*, 32, 167.

Clayson D.B. (1976). "Occupational bladder cancer." *Preventive Medicine* 5, 228.

Cocher J., Gristwood W., Wilson H.K. (1986). "Assessment of occupational exposure to 4,4'-diaminodiphenylmethane (methylene dianiline) by gas chromatography-mass spectrometry analysis of urine." *Brit. J. Ind. Med.* 43, 620.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1986). "Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials." VCH *Verlagsgesellschaft*, Weinheim, Federal Republic of Germany.

Ducos P., Maire C., Gaudia K. (1985). "Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) "MOCA" by a new sensitive method for biological monitoring." *Int. Arch. Occup. Environ Health* 55, 159.

Edwards E.K. Jr. Edwards EX. (1984). *Contact urticaria and allergic contact dermatitis caused by paraphenylenediamine*. *Cutis*, 34, 87.

El-Ansary E.H., Ahmed M.EX., Clague H.W. (1983). "Systemic toxicity of para-phenylenediamine." *Lancet* i, 1341.

Evelyn K.A., Malloy H.T. (1938). "Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood." *J. Biol. Chem.* 126, 655.

Fahmy M.J. Fahmy O.G. (1977). *Mutagenicity of hair dye components relative to the carcinogen benzidine in drosophila melanogaster*. *Mut. Res*, 56, 31

Farmer P.B., Bailey E., Campbell J.B. (1984). "The use of alkylated proteins in the monitoring of exposure to alkylating agents in Monitoring human exposure to carcinogenic and mutagenic agents" (A. Berlin, M. Draper, K. Hemminki, H. Vainio, Ed.). *IARC Scientific Publications* 59, pp. 189-198, Lyon, France.

Finch C.A. (1984). "Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia." *N. Engl. J Med.* 239, 470.

Fisher A.A. (1975). *Contact dermatitis*. Lea and Febiger, Philadelphia.

Gristwood W. Robertson S.M., Wilson H.K. (1984). "The determination of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in urine by electron capture gas chromatography." *J Anal. Toxicol.* 8, 101.

Groff W.A. Sr., Kaminskis A., Cucinell S.A. (1974). "Simultaneous determination of methemoglobin and total haemoglobin by a continuous flow method." *Clin. Chem.* 20,1116.

Groth D.H., Weigel W.W., Tolos W.P., Brewer D. E., Cheever Kl., Burg J.R. (1984). "4,4'-methylene bis orthochloroaniline (MBOCA): absorption and excretion and excretion after skin application and gasage." *Environ. Res.* 34, 38

Hanssen H.P., Agarwal D.P., Goedde H.W., Bucher H., Huland H., Brackmann W., Ovenbeck R. (1985). "Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis." *Eur Urol.* 11, 263.

Hegesh E., Gruener N., Cohen S., Bochkowsky R., Shuval H.I. (1970). "A sensitive micromethod for the determination of methemoglobin in blood." *Clin. Chim. Acta* 30, 679.

Hopkins J.E., Manohara A. (1985). "Severe aplastic anaemia following the use of hair dye: report of two cases and review of literature." *Postgrad. Med. J.* 61, 1003.

Horecker B.L., Brackett FS. (1944). "A rapid spectrophotometric method for the determination of methemoglobin and carbonylhemoglobin in blood." *J. Biol.Chem.* 152, 669.

Hruby R. (1977) "The absorption of p-toluenediamine by the skin of rats and dogs." *Food Cosm. Toxicol.* 15, 595.

Ikeda M., Watanabe T., Hara I., Tabuchi T., Nakamura S.I., Kosaha H., Minami M., Sakurai Y. (1977). "A field survey on the health status of workers in dye producing factories." *Int. Arch. Occup. Env. Health*, 39, 219.

Inouye M., Murakami U. (1977). "Teratogenicity of 2,5-diaminotoluene, a hair-dye constituent in mice." *Food Cosm. Toxicol.* 15, 447.

International Agency for Research on Cancer (1982). IARC monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some aromatic amines and related nitro compounds - hair dyes, colouring agents and miscellaneous industrial chemicals. Vol. 16, IARC, Lyon 1978.

International Agency for Research on Cancer (1982). IARC monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. Vol. 27, IARC, Lyon 1982.

International Agency for Research on Cancer (1982). IARC monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs. Vol. 29, IARC, Lyon, 1982.

Irons R.D., Gross E.A., White EL.(1980). "Aniline: evidence for an enterogastric cycle in the rat." *Food Cosm, Toxicol.* 98, 393.

Jaffe ER (1985). Methemoglobinemia in the differential diagnosis of cyanosis. *Hospital Practice.* December, 92.

Jope E.M. (1946). "The disappearance of sulphhemoglobin from the blood of TNT workers in relation to the dynamics of red cell destruction." *Brit. J. Ind. Med.* 3, 136.

Kadlubar F.F., Miller J.A., Miller E.C. (1978). "Guanyl 06-arylamination and 06-arylation of DNA by the carcinogen N-hydroxy-1 -naphthylamine." *Cancer Research*, 38, 3628.

Kopelman H., Scheuer P.J. Williams R. (1966). The liver lesion of the Epping Jaundice." *Q.J. Med.* 35, 553-

Kriek E. (1983). Reactive forms of aromatic amines and amines: chemical and structural features in relation to carcinogenesis. pp. 161-174 in 13th International Cancer Congress, Part B, Biology of Cancer. Alan R. Liss, New York.

Kurnar S., Wilson P., Brenchley P., Taylor G., Bjorklund B., Eklund G. (1978). Frequent elevation of tissue polypeptide antigen in the sera of workers exposed to bladder carcinogens." *Int. J. Cancer*, 22, 542.

Kuman S., Taylor G., Wilson P., Hurst W. (1980). Prognostic significance of specific immunoreactivity in occupational bladder cancer." *Br. Med. J* 280, 512.

Laham S. Potvin M. (1983). Biological conversion of Nphenyl-2naphthylamine to 2-naphthylamine in the SpragueDawley rat." *Drug and Chemical Tóxicology* 6, 295.

Lauwerys R. (1983). Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring." *Biomedical Publications*, Davis, USA.,

Lazear EIJ., Lovie S.C. (1977). Mutagenicity of some congeners of benzidine in the Salmonella typhimurium assay system." *Cancer Letters*, 4, 21.

Lewalter J., Korallus U. (1985). Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines." *Int. Arch. Occup. Environ Health*, 56, 179.

Linch A.L. (1974). Biological monitoring for industrial chemical exposure control." *CRC Pres.*, Cleveland, Ohio.

Lowry L.K, Tolos W.P., Boeniger M.F., Nony CR, Bowman M.C. (1980). *Chemical monitoring of urine from workers potentially exposed to benzidine-derived azo dyes.* *Tox. Letters* 7, 29.

McGill D.B., Motto J.D. (1974). "An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline." *N. Engl. J. Med.* 291, 278.

Meal P.F., Cocker J., Wilson H.K., Gilmour J.M. (1981). "Search for benzidine and its metabolites in urine of workers weighing benzidine-derived dyes." *Brit. J Ind. Med.* 38, 191.

Neumann H.G. (1983). " Role of tissue exposure and DNA lesions for organ-specific effects of carcinogenic trans-4-acetylaminostilbene in rats." *Environ. Health Perspect.* 49, 51.

Nony C.R., Bowman M.C. (1978). "Carcinogens and analogs:trace analysis of thirteen compounds in admixture in wastewater and human urine. Intern." *J. Environ. Anal Chem.* 5, 203.

Nony C.R., Bowman M.C. (1980). "Trace analysis of potentially carcinogenic metabolites of an azo dye and pigment in hamster and hu-

man urine as determined by two chromatographic procedures." *J Chromatogr. Sci.* 18, 64.

Nony C.R., Althaus J.R., Bowman M.C. (1983). "Chromatographic assay of traces of potentially carcinogenic metabolites of two azo dyes in rat., hamster and human urine." *J. Anal Toxicol* 7, 40.

Rice J.R., Kissinger P.T. (1979). "Determination of benzidine and its acetylated metabolites in urine by liquid chromatography." *J. Anal Tox.* 3, 64.

Sakata M., Yoshida A., Haga M. (1982). Methernoglobulin in blood as determined by double-wavelength spectrophotometry." *Clín. Chem.* 28, 508.

Scansetti G., Buglione E., Massiccio M., Greggi D., Botta G.C., Pavan L Belleardo F., Pira E. (1983). "Determinazione ambientale e biologica di N(-isopropyl-N'-fenil-P-fenilediamina (I.P.P.D.) in un reparto di vulcanizzazione della gomma." *Med. di Lav.* 74, 464.

Shah P.V. Guthrie F.E. (1983). "Dermal absorption of benzidine derivatives in rats." *Bull. Env. Cont. Toxicol* 73, 31.

Sistovaris N., Barsch W. (1984). "Quantitative thin-layer chromatography for cost-effective, sensitive and selective assaying of aromatic amines in urine." *Fresenius Z Anal Chem.* 318, 271.

Skipper PL, Bryant M.S., Tannenbaum S.M., Groopman J.P. (1986). "Analytical methods for assessing exposure to 4-aminobiphenyl based on protein adduct formation." *J Occup. Med.* 28,643.

Taylor G., Kurnar S. brenchley P., Costello b., Shaw G.H. (1979). "Immunosurveillance in premalignant occupational bladder disease." *Int. J Cancer* 23, 287.

Teunis B.S., Lefwick E.I. Pierce L.E. (1979). *Acute methemoglobinemia and hemolytic anemia due to toluidine blue*. Arch. Surg. 101, 527.

Thomas J.D., Wilson H.K. (1984). 'Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-méthylene-bis(2-chloroaniline). (MBO-CA)." *Br. J Ind. Med.* 41, 547.

Thyssen B., Varma SK, Block E. (1985), Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 1. Effect on male fertility." *J Tox. Eny. Health* 16, 753.

Toghill P.J., Wilcox R.G. (1976). "Aplastic anaemia and hair dye." *Brit. Med. J* 1, 502.

Tomita M., Nishimura M. (1976). "Studies on the determination of 3,4-dichloroaniline in urine." *Jap. J Ind. Health* 18, 521.

Unger P.D., Friedman M.A. (1979). "High-performance liquid chromatography of 2,6-and 2,4-diaminotoluene, and its application to the determination of 2,4-diaminotoluene in urine and plasma." *J Chromato*, 174, 379.

Van Roosmalen P.B. Klein A.L., Drummond I. (1979). "An improved method for determination of 4,4'-methylene bis-(2-chloroaniline) (MOCA) in urine." *Am. Ind, Hyg. Assoc*, J 40, 66.

Von Will W., Gobler K., Raithel H.J, Schaller K,H. (1981). Quantitative Bestimmung von 4,4'-Methylen-bis-(2Chloranilin) (MOCAR) im Urin mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin*, 16, 201.

Ward E., Clapp D., Tolos W., Groth D. (1986). Efficacy of urinary monitoring for 4,4 methylenebis(2-chloroaniline)." *J Occup. Med.* 28, 637.

WHO (1986). Early detection of occupational diseases. World Health Organization. Geneva

**Indicadores
Biológicos para la
valoración de la
exposición
humana
a compuestos
químicos
industriales**

**Compuestos
Nitrogenados
Aromáticos**
R. Lauwerys

Los compuestos nitrogenados aromáticos se absorben por todas las vías. Su toxicidad es muy similar a la de las aminas aromáticas.

La exposición a los compuestos nitrogenados aromáticos formadores de metahemoglobina puede evaluarse mediante la determinación de hemoglobina. Se ha propuesto un valor límite biológico del 5%.

Los cuerpos de Heinz no son un indicador fiable de la cantidad de aminas aromáticas absorbidas.

La determinación de la concentración urinaria de metabolitos de algunos compuestos nitrogenados aromáticos (p.e. nitrobenzeno, dinitrotolueno, trinitrotolueno) puede representar un método válido para valorar la exposición a estos compuestos, si bien las relaciones entre su incorporación al organismo, la excreción de metabolitos y el riesgo de efectos adversos, no ha sido evaluada adecuadamente.

La medición de los metabolitos diazo-positivos totales en orina, recogida durante el período de exposición, puede usarse para detectar grupos en riesgo; sin embargo, debido a la influencia de varios factores de confusión, esta prueba no tiene valor sobre una base individual, y tiene una sensibilidad baja.

Para el nitrobenzeno, se ha propuesto la determinación de aductos de anilina y hemoglobina como método de control biológico.

Otras pruebas, como la determinación de la actividad mutagénica en la orina y el control sistemático de cambios citogénicos en linfocitos periféricos, que se han propuesto para valorar la exposición a agentes genotóxicos, podrían usarse también para detectar grupos de trabajadores en riesgo de exposición excesiva a aminas aromáticas mutagénicas.

Compuestos Nitrogenados Aromáticos

INTRODUCCION

Usos

Los compuestos nitrogenados aromáticos representan un gran grupo de compuestos químicos usados ampliamente en procesos industriales diversos, como la manufactura de colorantes, municiones y explosivos, y como productos intermedios orgánicos en la producción de polímeros (p.e. poliuretano).

Cambios biológicos relacionados con la exposición a compuestos nitrogenados aromáticos.

Muchos de los efectos tóxicos causados por las aminas aromáticas pueden ser causados también por algunos compuestos nitrogenados aromáticos, como la formación de metahemoglobina (p.e. nitrobenzeno, 2,4 dinitrotolueno, 2,4,6 trinitrotolueno), la producción de sulf- hemoglobina, la formación de cuerpos de Heinz, la anemia hemolítica (p.e. nitrobenzeno, 2,4,6 trinitrotolueno), anemia aplásica (p.e. 2,4,6 trinitrotolueno), toxicidad hepática (p.e. 2,4 dinitrotolueno, 2,4,6 trinitrotolueno), dermatitis (p.e. dinitroclorobenzeno), estimulación del metabolismo (p.e. dinitrofenol), degeneración del sistema nervioso central y periférico (p.e. 2,4 dinitrotolueno, 2,4,6 trinitrotolueno), cataratas (p.e. 2,4,6 trinitrotolueno), atrofia testicular (p.e. nitrobenzeno, 2,4 o 2,6 dinitrotolueno, 2,4,6 trinitrotolueno) ovarios no funcionantes (p.e. 2,4 o 2,6 dinitrotolueno), actividad mutagénica o carcinogénica (p.e. 2,4 o 2,6 dinitrotolueno) (Couch et al. 1981, Dilley et al. 1982, Djerassi y Vitany 1975, Ellis et al. 1985, Hathaway 1977, Hong et al. 1985, Lauwerys 1982, Lee et al. 1985, Levine et al. 1986, NIOSH 1985). Hasta ahora, algunos efectos (p.e. carcinogénesis, atrofia testicular) se han informado sólo en animales.

METABOLISMO

Los compuestos nitroaromáticos pueden absorberse por todas las vías. Dado que, en la industria, estos compuestos se manipulan principalmente en forma de solución, la piel es la principal vía de exposición (Bronaugh y Maibach 1985, Felelmann y Maiback 1970, Ishihara et al. 1976); incluso con exposición únicamente a vapor por un hombre con ropa de trabajo, alrededor de un tercio de la dosis absorbida se produjo por penetración a través de la piel (Piotrowski 1967).

Los compuestos nitrogenados aromáticos sufren varias transformaciones metabólicas in vivo, como reducción del grupo nitro, oxidación del anillo aromático y cadenas laterales y conjugación. Los metabolitos son excretados principalmente por vía urinaria (Rickert y Long 1981).

INDICADORES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN

Varias de las pruebas que se han propuesto para el control sistemático de la exposición a aminas aromáticas son aplicables también a los trabajadores expuestos a algunos nitroderivados aromáticos. Se remite al lector a la monografía sobre aminas aromáticas para mayor detalle.

Nivel de metahemoglobina

Se ha propuesto un valor límite biológico del 5% (Lauwerys 1983)

Cuerpos de Heinz

La metahemoglobinemia tóxica se asocia frecuentemente con la aparición de cuerpos de Heinz en los eritrocitos. Sin embargo, se acepta habitualmente que la formación de cuerpos de Heinz no es

un indicador fiable de la exposición a compuestos nitrogenados (Ikeda et al. 1977).

Metabolitos de compuestos nitrogenados aromáticos en orina

Se ha propuesto valorar la exposición a nitrobenzeno, 2,4 o 2,6 dinitrotolueno y 2,4,6 trinitrotolueno, midiendo la concentración urinaria de p-nitrofenol, ácido 2,4 o 2,6 dinitrobenzoico y 2,4 y 2,6 dinitroaminotolueno, respectivamente (Levine et al. 1985, Piotrowski 1967, Rickert et al. 1984, Turner et al. 1985, Woollen et al. 1985).

De acuerdo con Piotrowski (1967), seis horas después de la exposición a 1 ppm (5 mg/m^3) de nitrobenzeno, la concentración urinaria de p-nitrofenol aumenta hasta 5 mg/l. Sin embargo, dado que el nitrobenzeno tiende a acumularse en el organismo, la concentración urinaria de p-nitrofenol puede ser más alta al final de la semana que al final del primer día de exposición.

Dado que el 2,4 dinitrotolueno es el componente principal de la preparación técnica de dinitrotolueno, se ha sugerido medir ácido 2,4 dinitrobenzoico en orina, recogida al final del período de exposición. Sin embargo, no se ha propuesto todavía ningún valor límite biológico para este metabolito, ni para los del trinitrotolueno.

Metabolitos diazo-positivos en orina

La exposición a compuestos nitrogenados aromáticos puede dar lugar a un aumento en la concentración urinaria de metabolitos diazo-positivos (ver aminas aromáticas). Esta prueba no tiene valor sobre una base individual. Sólo es posible su aplicación como cribado para detectar grupos de trabajadores expuestos a nitro- o aminoderivados aromáticos.

Formación de aductos

Dado que el nitrobenzeno puede reducirse a anilina in vivo, el Deutsche Forschungsgemeinschaft (1986) ha propuesto como método de control biológico la determinación de la cantidad de anilina producida a partir de aductos de anilina-hemoglobina. Se ha recomendado un valor de tolerancia biológica de 100 mg/l de sangre.

Pruebas que reflejan exposición a sustancias mutagénica y potencialmente carcinogénicas

La determinación de actividad mutagénica en especímenes biológicos (principalmente orina) y la detección de cambios citogenéticos en linfocitos periféricos podría ser usada para la detección de grupos expuestos a compuestos nitrogenados aromáticos genotóxicos (ver también aminas aromáticas).

CONCLUSIONES

La determinación del nivel de metahemoglobina es un método útil para detectar exposición reciente a compuestos nitrogenados aromáticos que son capaces de oxidar el hierro de la hemoglobina. Se ha propuesto un valor límite biológico del 5% de metahemoglobina.

Para algunos nitroderivados aromáticos (nitrobenzeno, dinitrotolueno y trinitrotolueno) la determinación de metabolitos en orina puede usarse también para detectar su absorción. Para el p-nitrofenol, un metabolito del nitrobenzeno, se ha sugerido un valor límite biológico de 5 mg/l (orina recogida al final del período de exposición).

El control sistemático de los compuestos diazo-positivos totales puede, en ciertas circunstancias, permitir detectar grupos de sujetos expuestos a compuestos nitrogenados aromáticos, pero la pres-

encia de muchos factores de confusión impiden la utilización de esta prueba sobre una base individual.

Excepto para el nitrobenzeno, no se ha descrito todavía ningún método de control sistemático de los aductos de compuestos nitrogenados aromáticos o sus metabolitos con macromoléculas.

En algunas circunstancias, podrían usarse también pruebas inespecíficas que reflejen la exposición a sustancias mutagénicas y potencialmente carcinogénicas, para detectar grupos en riesgo de exposición a compuestos nitrogenados aromáticos.

INVESTIGACIONES NECESARIAS

Se necesitan estudios sobre el destino metabólico de los compuestos nitrogenados aromáticos (metabolitos, formación de aductos) en animales y humanos, para mejorar la capacidad de evaluación de la exposición por métodos biológicos.

Bronaugh R. L., Maibach H. I. "Percutaneous absorption of nitroaromatic compounds: in vivo and in vitro studies in the human and monkey." *J Invest. Dermatol.* 84, 180, 1985

Couch D. B., Allee P. F., Abernethy D. J. "The mutagenicity of dinitrotoluenes in Salmonella typhimurium." *Mut. Res.* 90, 373, 1981

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1986) Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Federal Republic of Germany

Dilley J. V., Tyson C. A., Spanggord R. J., Sasmore D. P., Newell G. W., Dacre J. C. "Short-term oral toxicity of 2,4,5-trinitrotoluene in mice, rats and dogs." *J Tox. Environ. Health* 9, 565, 1982

Djerassi L. S., Vitany L. "Haemolytic episode in G6PD deficient workers exposed to TNT." *Brit. J. Ind. Med.* 32, 54, 1975

Ellis H. V. III, Hong C. B., Lee C. C., Dacre J. C., Glennon J. P. "Subchronic and chronic toxicity studies of 2,4-dinitrotoluene. Part I. Beagle dogs." *J Am. Coll. Toxicol.* 4, 233, 1985

Feldmann R. J., Maibach H. I. "Absorption of some organic compounds through the skin of man." *J. Invest. Dermatol.* 54, 339, 1970

Hathaway J. A. "Trinitrotoluene: a review of reported dose-related effects providing documentation for a workplace standard." *J Occup. Med.* 19, 341, 1977

Hong C. B., Ellis H. V. (III), Lee C. C., Sprinz H., Dacre J. C., Glennon J. P. "Subchronic and chronic toxicity studies of 2,4-dinitrotoluene." Part III. CD-1 Mice. *J. Am. Coll. Toxicol.* 4, 257, 1985

Ikeda M., Watanabe T., Hara I., Tabuchi T., Nakamura S. L., Kosaka H., Minami M., Sakurai Y. "A field survey on the health status of workers in dye-producing factories." *Int Arch. Occup. Environ. Hlth.* 39, 219, 1977

Ishihara N., Kanoya A., Ikeda M. "m-Dinitrobenzene intoxication due to skin absorption." *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 36,161,1976

Lauwerys R. *Toxicologie industrielle et Intoxications Professionnelles.* Masson, Paris, 1982

Lauwerys R. R. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring.* Biomedical Publications, Davis, California, 1983

Lee C. C., Hong C. B., Ellis H. V., Dacre J. C., Glennon J. P. "Sub-chronic and chronic studies of 2,4-dinitrotoluene." Part W CD Rats. *J Am. Coll. Toxicol.* 4, 243,1985

Levine R. J., Turner M. J., Crume Y. S., Dale M. E., Starr T. B., Rickert D. E. "Assessing exposure to dinitrotoluene using a biological monitor." *J Occup. Med.* 27, 627,1985

Levien R. J., Andelkovich D. A., Dersteter S. L., Arp E. W. Jr., Balogh S. A., Blunden P. B., Stanley J. R. "Heart disease in workers exposed to dinitrotoluene." *J. Occup. Med.* 28, 8111,1986

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). Current Intelligence Bulletin 44, Dinitrotoluenes (DNT). DHHS (NIOSH) Publication No. 85-109, 1985 .

Piotrowsky J. Further investigations on the evaluation of exposure to nitrobenzene." *Br. J. Ind. Med,* 24, 60, 1967

Rickert D. E., Long R. M. Metabolism and excretion of 2,4-dinitrotoluene in male and female Fischer 344 rats after different doses." *Drug Metabolism Disposition*. 9, 226, 1981

Rickert D. E., Butterworth B. E., Popp J, A. Dinitrotoluene: acute toxicity, oncogenicity, genotoxicity and metabolism." *CRC Critical Reviews in Toxicology* 13, 217, 1984

Turner M. J., Levine R. J., Nystrom D. D., Crume Y. S., Rickert D. E. Identification and quantification of urinary metabolites of dinitrotoluenes in occupationally exposed human." *Tox. Appl. Pharmacol.* 80, 166,1985

Woolen B. H., Hall M. G., Craig R. Steel G. T. "Trinitrotoluene: assessment of occupational absorption during the manufacturing of blasting explosives." *Int, Arch. Occup. Environ. Health.* 43,465,1985

TÍTULOS PUBLICADOS

20. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Dimetilformamida (EUR 10704 EN)**.
21. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Mercurio (EUR 10704 EN)**.
22. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales. **Plaguicidas organofosforados (EUR 10704 EN)**.
23. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales. **Aldrin y Dieldrin (EUR 11135 EN)**.
24. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales. **Arsénico (EUR 11135 EN)**.
25. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales. **Cobalto (EUR 11135 EN)**.
26. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales. **Endrín (EUR 11135 EN)**.
27. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales. **Vanadio (EUR 11135 EN)**.
28. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Aminas Aromáticas y Compuestos Nitrogenados Aromáticos (EUR 11478 EN)**.

EN PREPARACION

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Plaguicidas Carbamatos (EUR 11478 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Níquel (EUR 11478 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Berilio (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Monóxido de Carbono (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Etilbenceno, Metilestireno, Isopropilbenceno (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Anestésicos por inhalación (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales. **Selenio(EUR12174EN)**.