



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

Monóxido de Carbono

P. Grandjean, G.D. Nielsen

Etilbenceno, Metilestireno, Isopropilbenceno

R. Lauwerys

Selenio

k.H. Schaller, R. Schiele



**GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT**

SERIE EINES DE SALUT I TREBALL

TÍTULOS PUBLICADOS

1. Normativa básica sobre los Servicios Médicos de Empresa, I.^a Ed., 1993.
2. Sida y puesto de trabajo. 1^a Ed., 1991, 2.^aEd. 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: **Cadmio (EUR 8476 EN).**
11. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Tolueno (EUR 8476 EN).**
12. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Acrilonitrilo (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 humana 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: **Compuestos alquílicos de plomo (EUR 10704 EN).**

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 los compuestos químicos industriales: Aminas Aromáticas y Compuestos Nitrogenados Aromáticos **(EUR 11478 EN)**.
29. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas Carbamatos (EUR 11478 EN)**.
30. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Níquel (EUR 11478 EN)**.
31. Monografías IARC sobre la Evaluación del Riesgo de Cancinógenos para Humanos: **Lista de Evaluaciones de la IARC**.
32. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Berilio (EUR 12174 EN)**.
33. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los productos químicos industriales: **Anestésicos por vía inhalatoria (EUR 12174 EN)**.
34. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los productos químicos industriales: **Monóxido de Carbono (EUR 12174 EN); Etibenceno, Metilestireno, Isopropilbenceno y Selenio**.

Titulo original de la obra completa: **Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial Chemichals. (EUR 12174 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, 1997

© ECSC-EEC-EAEC, Bruselas-Luxemburgo, 1997

ADVERTENCIA LEGAL: Ni la Comisión de las Comunidades Europeas, ni persona alguna que actúe en nombre de la Comisión, son responsables del uso que pueda hacerse de la información que sigue

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

Traducción: Vicent Villanueva Ballester
Beatriz Fatas Juberías

Depósito Legal: V-4733-1997

Composición y maquetación: MEIDYS

Imprime: Ingraval, S. L.
Valencia

INDICE

Monóxido de Carbono	9
Propiedades físicas y químicas	10
Efectos en humanos	10
Metabolismo	14
Indicadores Biológicos	18
Carboxihemoglobina en sangre	18
Monóxido de carbono en aire exhalado	19
Conclusiones	20
Necesidades de investigación	21
Bibliografía	22
Etilbenceno, Metilestireno,	
Isopropilbenceno.	28
Etilbenceno	31
Propiedades físicas y químicas	31
Efectos en Humanos	31
α -Metabolismo	32
Indicadores Metabólicos	36
Metilestireno	38
Propiedades físicas y químicas	38
Efectos en humanos	38
Metabolismo y posibles indicadores	
biológicos	38
Isopropilbenceno o Cumeno.	39
Propiedades físicas y químicas.	39
Efectos sobre humanos.	40
Metabolismo y posible método de control	
biológico	40
Necesidades de investigación	43
Bibliografía	45

Selenio	49
Introducción	53
Propiedades físicas y químicas	53
Usos industriales	54
Efectos en humanos	55
Intoxicación aguda	55
Intoxicación crónica	56
Metabolismo	57
Absorción	57
Distribución	59
Biotransformación	60
Excreción	62
Indicadores biológicos	63
Indicadores de dosis interna	63
Concentraciones de selenio en sangre/ plasma/suero	63
Selenio en Orina	70
Indicadores de efecto	74
Conclusión	74
Necesidades de investigación	75
Métodos analíticos	76
Bibliografía	79

Monóxido de Carbono
P. Grandjean, G.D. Nielsen

Resumen

El monóxido de carbono es un gas que rápidamente se absorbe por vía pulmonar. La afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina es aproximadamente 200 veces mayor que la del oxígeno; este enlace conduce a la formación de carboxihemoglobina, Consecuentemente, disminuye la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina y la curva de disociación de la oxihemoglobina se inclina hacia la izquierda. Por tanto el monóxido de carbono produce hipoxia no isquémica. Además, aproximadamente el 15 por cien del monóxido de carbono absorbido se retiene en los tejidos extravasculares, mayoritariamente enlazado a la mioglobina. En aire libre de monóxido de carbono, la mitad de la cantidad absorbida sería eliminada en aproximadamente 4-5 h., pero podría conseguirse una eliminación más rápida incrementando la concentración de oxígeno en el aire inspirado. La intoxicación por monóxido de carbono afecta al sistema nervioso central y al corazón. Los fetos son particularmente sensibles a este gas.

Existen métodos fiables para medir el nivel de carboxihemoglobina en sangre, De forma alternativa, se puede medir el nivel de monóxido de carbono en el aire expirado. La concentración en aire espirado reflejará el grado de exposición resultante del nivel de carboxihemoglobina circulante en forma estable. El resultado debe ser interpretado con precaución ya que el tiempo que dura la exposición es importante en la gravedad de la intoxicación por monóxido de carbono.

Un nivel de 35 ppm de monóxido de carbono en el aire inspirado producirá un nivel de Carboxihemoglobina de aproximadamente un 5% en 8 horas. En fumadores aparecen niveles más altos.

Monóxido de Carbono

Propiedades físicas y químicas

El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro que se genera por combustión incompleta. Con un punto de ebullición de -191°C , se presenta en forma de gas a las temperaturas habituales. Su densidad es similar a la del aire atmosférico. Su solubilidad en el agua es mínima. Las fuentes más importantes de monóxido de carbono son las emisiones procedentes de automóviles, los procesos industriales, las calefacciones y los incineradores. Las estimaciones de las cantidades de monóxido de carbono producido por la actividad humana oscilan entre 350 y 600 millones de toneladas al año. En áreas urbanas con tráfico denso, los vehículos de motor producen más del 90% del monóxido de carbono emitido. El monóxido de carbono aparece en los altos hornos de gas, en los hornos de carbón, coque y gas, y en los quemadores y gases de escape de motores de combustión interna. Es conocido que la exposición laboral a monóxido de carbono afecta a los policías de tráfico, personal de garajes, a muchos trabajadores de industrias metalúrgicas, petróleo, gas y químicas, y a bomberos.

Efectos en humanos

Cuando el monóxido de carbono se inhala, se acumula en el cuerpo debido a su fuerte, aunque lentamente reversible, enlace con hemoglobina. Dado que la afinidad es más de 200 veces mayor que la del oxígeno, el monóxido de carbono actúa como un inhibidor competitivo del enlace con oxígeno. De este modo se debilita la función sanguínea de transporte de oxígeno.

La conversión de la hemoglobina circulante en sangre en Carboxihemoglobina produce efectos mucho más graves que la pérdida de una cantidad similar de capacidad de enlace con oxígeno debida a anemia, dado que la curva de disociación de la oxihemoglobina remanente está inclinada a la izquierda. (Winter y Miller, 1976).

La Figura 1 muestra la influencia de la anemia y la intoxicación por monóxido de carbono sobre la relación entre la presión de oxígeno y el contenido de oxígeno en sangre. En condiciones normales, la liberación de 5 ml de oxígeno por 100 ml de sangre requiere una presión de oxígeno venosa de 40 mm de Hg (punto venoso). En el caso de la anemia, con una reducción del 50% del contenido de oxígeno en sangre, el punto venoso se sitúa por debajo de 27 mm de Hg. No obstante, en la intoxicación por monóxido de carbono con un 50% de carboxihemoglobina, el oxígeno está más estrechamente unido a la hemoglobina y la curva se inclina a la izquierda; la liberación de 5 ml de oxígeno por 100 ml de sangre requiere entonces una presión de oxígeno de 14 mm de Hg. Igualmente, la presión de oxígeno en las células tendrá un nivel peligrosamente bajo. Como resultado, la liberación del oxígeno disponible a los tejidos corporales se ve seriamente disminuida en la intoxicación por monóxido de carbono.

Aproximadamente el 15% del monóxido de carbono se almacena en los tejidos extravasculares, principalmente en el corazón y en el tejido muscular, formando enlace con la mioglobina. Comparando la afinidad de la hemoglobina por el monóxido de carbono con la de la mioglobina, esta última es a penas una sexta parte (WHO, 1967). Se producen también algunos enlaces con citocromos contenidos en sangre.

Por tanto, el monóxido de carbono produce una hipoxia no isquémica. También se puede producir el bloqueo del citocromo a_3 en la cadena respiratoria (Siesjö, 1985). No obstante, el principal mecanismo de daños celulares observados en la intoxicación por monóxido de carbono es la hipoxia.

El sistema nervioso central y el corazón parecen ser los órganos más vulnerables en la intoxicación por monóxido de carbono. En casos clínicos de intoxicación puede producirse coma, en casos graves de forma bastante rápida. Lo normal es la recuperación completa tras

inconsciencia de breve duración. No obstante, entre las secuelas de una intoxicación grave pueden incluirse dolores de cabeza, irritabilidad, confusión, pérdida de memoria, y disfunciones neurológicas graves (Choi, 1983; Myers et al., 1985).

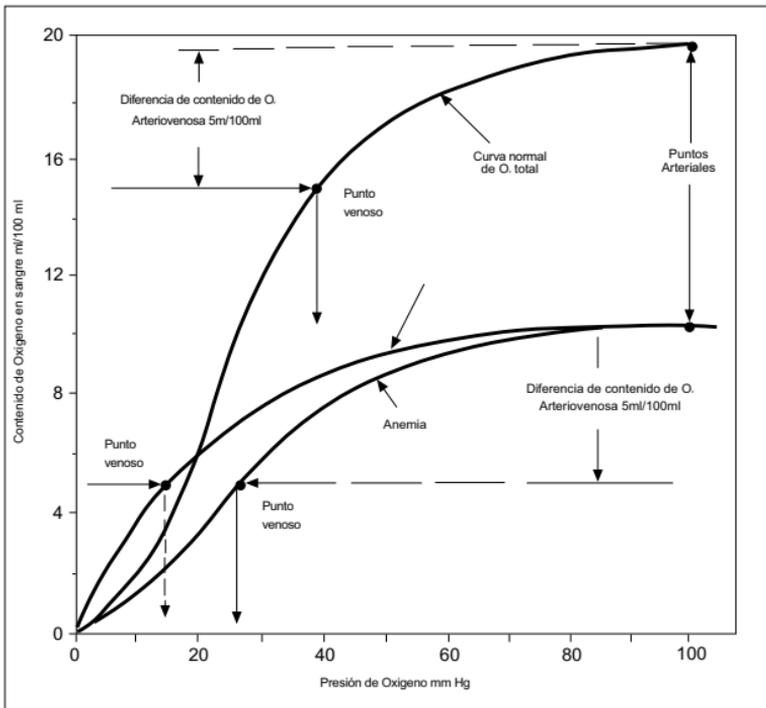


Fig. 1 Relación entre presión de oxígeno y contenido de oxígeno en sangre, en condiciones normales, en anemia y en intoxicación por monóxido de carbono. En la última, el punto venoso está desplazado hacia la izquierda, lo que produce como resultado una presión de oxígeno críticamente baja en la sangre venosa y en los tejidos.

El dolor de cabeza, la debilidad, perturbaciones visuales y náuseas son síntomas frecuentes en la intoxicación subaguda por monóxido de carbono, no obstante incrementos de carboxihemoglobina por encima del 10% con una duración breve pueden no producir ningún síntoma apreciable (Benignus et al., 1987). Intoxicaciones subagudas más severas pueden producir hemorragias retinianas (Kelley y Sophocleus, 1978). Los hallazgos patológicos incluyen necrosis bilateral del globus palidus y lesiones desmielinizantes de la sustancia blanca.

En algunos estudios se ha descrito disminución en las funciones cognitivas y psicomotrices con niveles a largo plazo de carboxihemoglobina tan pequeños como el 5% (Laties y Merigan, 1979). No obstante, la validez de estos hallazgos puede ser cuestionada porque en varios artículos, en alguno de los cuales se utilizan técnicas comparables, no se ha podido detectar ningún cambio. A niveles de carboxihemoglobina del 10 % o mayores, se pueden detectar cambios metabólicos tales como alteraciones de trazas de metales a nivel subcelular (Mazaleski et al., 1970), cambios en la actividad enzimática o en la concentración durante las exposiciones a largo plazo (Fati et al., 1960; Coscia et al., 1964; Rozera y Fati, 1959).

Aunque las exposiciones crónicas de bajo nivel a monóxido de carbono son frecuentes, los efectos neurológicos a largo plazo, si hay alguno, son desconocidos. Los estudios experimentales sugieren que pueden producirse disfunciones cognitivas (Ator, 1982), pero continúa sin determinarse la validez de estas observaciones.

Con respecto a los efectos cardíacos, se ven arritmias en intoxicaciones agudas (Meigs y Hughes, 1952). En pacientes con angina de pecho, niveles de carboxihemoglobina del 3% pueden causar un descenso del tiempo de ataque en angina inducida por ejercicio e incremento del tiempo que dura el dolor (Andersen et al., 1973). Los estudios preliminares han sugerido que el monóxido

de carbono puede ser un factor etiológico en el desarrollo de lesiones arterioescleróticas (Kjedsen et al., 1972), pero falta confirmar estas observaciones (Hugod et al., 1972). No obstante, otras evidencias experimentales sugieren que la exposición a monóxido de carbono podría acelerar la arteriosclerosis (Atkins y Baker, 1985).

Debido al lento paso del monóxido de carbono a través de la barrera placentaria, tanto la entrada como la eliminación del monóxido de carbono parece ser más lenta en el feto que en la madre (Fogh-Andersen et al., 1988). La curva fetal de disociación de oxihemoglobina está inclinada hacia la izquierda, comparada con las condiciones maternas. Debido a la baja presión de oxígeno en las arterias fetales, el feto se considera particularmente sensible a la intoxicación por monóxido de carbono. Las intoxicaciones agudas descritas en informes de casos en mujeres embarazadas han producido tanto abortos como graves daños en su sistema nervioso (Longo, 1977). También los datos experimentales en este área (Fetcher y Annau, 1977) apoyan la necesidad de medidas restrictivas para minimizar las exposiciones a monóxido de carbono durante el embarazo.

Los casos clínicos de intoxicación por monóxido de carbono pueden ser de difícil diagnóstico, ya que el cuadro clínico variable puede aparentar otras enfermedades (Bratzke y Maxeiner, 1985; Marzella y Myers, 1986). El tratamiento con oxígeno también puede no alterar necesariamente la modalidad o mejorar la recuperación neurológica en los supervivientes (Olson, 1983). La prevención es por tanto todavía más importante.

METABOLISMO

El monóxido de carbono se absorbe rápidamente por vía pulmonar. La afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina es aproximadamente 200 veces mayor que la del oxígeno; con este enlace se produce la formación de carboxihemoglobina. El

porcentaje de saturación de la carboxihemoglobina (%COHb) puede predecirse a partir de la ecuación derivada por Coburn et al. (1985).

$$\frac{d(\text{COHb})}{dt} = \frac{V_{\text{CO}}}{V_b} + \frac{1}{V_b \beta} \left(P_{\text{ICO}} - \frac{(\overline{\text{COHb}}) P_{\text{CO}_2}}{(\text{O}_2\text{Hb})M} \right)$$

donde

$$\beta = \frac{1}{D_L} + \frac{(P_{B-47})}{V_A}$$

y donde

V_{CO} es el grado producción endógena de monóxido de carbono (ml/min)

V_b es el volumen de sangre efectivo (ml)

P_{ICO} es la presión saturada de CO inspirado (mm de Hg)

P_{CO_2} es la presión media de oxígeno en sangre capilar pulmonar (mm de Hg).

M es la razón Haldane de afinidad de la sangre por el monóxido de carbono y por el oxígeno.

O_2Hb es la concentración del oxígeno enlazado a hemoglobina (ml/ml de sangre).

D_L es la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (ml/mm Hg)

PB es la presión barométrica (mm de Hg), y V_A es la ventilación alveolar (ml/min).

V_A es la ventilación alveolar (ml/min).

Todos los parámetros de la ecuación se refieren a condiciones STPD (temperatura standard y presión seca). En particular, P_I y V_A deben ajustarse desde las condiciones BTPS (temperatura del cuerpo y presión saturada) a las condiciones STPD. Las discrepancias entre los cálculos del NIOSH (1972) y las más recientes (Tikuisis et al. 1987) parecen ser debidas a este factor. Además, un estudio reciente (Hauck y Neuberger, 1984) sugiere que M es más bien del orden de 240. La ecuación no tiene en cuenta el almacenamiento del monóxido de carbono fuera del sistema vascular, pero el error resultante parece ser mínimo. La anterior ecuación puede utilizarse para derivar curvas aproximadas que describan el incremento y descenso en %COHb en diversas condiciones (Fig. 2).

Siempre existe una baja concentración de COHb debido a la formación intrínseca de CO en el cuerpo (White, 1970) y la presencia ubicua de pequeñas cantidades de CO en la atmósfera. Los niveles medios de COHb en muestras de sangre a partir de donantes de sangre americanos era 2,3%, pero los valores de COHb en fumadores (4,58%) eran 5 veces más elevados que los no fumadores (0,85%) (Khan et. al, 1974).

En condiciones de trabajo ligero, un nivel en el aire de 75 ppm de CO producirá niveles de aproximadamente un 10%, y 500 ppm producirán una intoxicación grave con un 50% de saturación de la COHb en equilibrio (Fig. 2). Como es de esperar, en condiciones de

elevada altitud se produce una ligera aunque casi inapreciable diferencia, como discutían Collier y Goldsmith (1983).

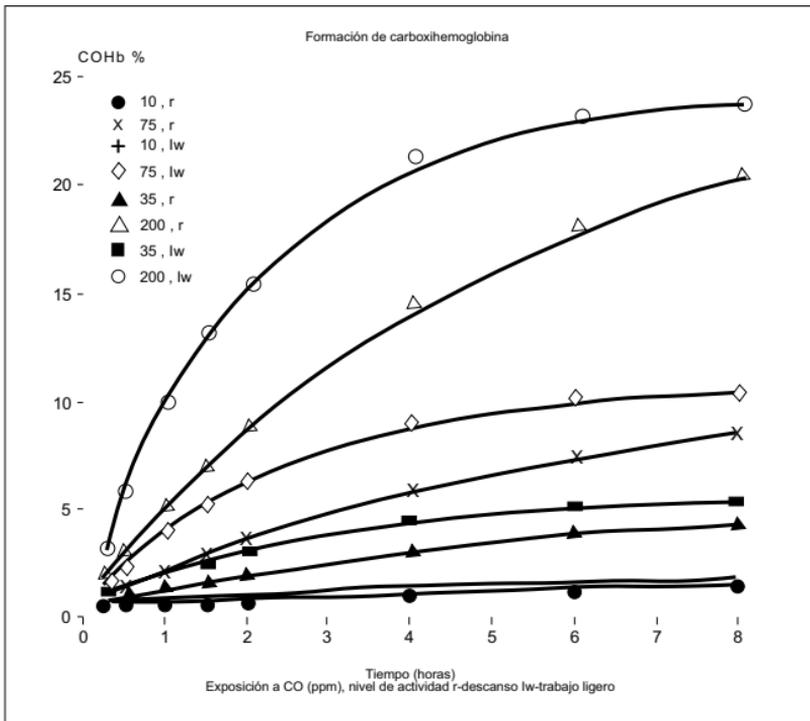


Fig. 2. Formación de carboxihemoglobina durante la exposición a monóxido de carbono. El grado de formación se incrementa con el trabajo físico. Una exposición a 35 ppm de monóxido de carbono resulta en aproximadamente un 5% de carboxihemoglobina, mientras 200 ppm producen un peligroso nivel de aproximadamente el 25% durante 8 h. de trabajo ligero.

En aire libre de monóxido de carbono, el cuerpo eliminará la mitad del monóxido de carbono retenido en 4-5 h., lo que asegurará la vuelta a los valores de antes del turno en 16 horas, después de 8 h. de trabajo a niveles de exposición de monóxido de carbono

por debajo de los límites de exposición usuales de 35-50 ppm. El grado de eliminación obviamente se verá afectado por los mismos parámetros que en la eliminación. Así, un rendimiento cardíaco bajo o la presencia de enfermedad pulmonar, disminuirá la eliminación. No obstante, aumentando la concentración de oxígeno en el aire inspirado, el grado de eliminación de monóxido de carbono puede incrementarse considerablemente, disminuyendo así la vida media a 45-80 minutos cuando se utiliza oxígeno puro.

Indicadores Biológicos

El control biológico de la exposición a monóxido de carbono ha utilizado tradicionalmente mediciones de carboxihemoglobina en sangre. También pueden ser utilizados los niveles en aire exhalado, aunque esta técnica no ofrece ninguna información adicional si es conocido el nivel de carboxihemoglobina.

Carboxihemoglobina en sangre

Para muchos métodos utilizados en la actualidad, se necesitan 100, μ l o menos para el análisis: (del lóbulo de la oreja o la yema del dedo), o puede utilizarse sangre venosa. La heparina es el anticoagulante más utilizado, y la muestra puede mantenerse refrigerada a 4° C antes del análisis, hasta dos semanas. Recientemente, un tipo particular de frascos transportadores de sangre con EDTA se encontró que producía niveles erróneamente altos de carboxihemoglobina (Verman et al., 1984). La validez de los procedimientos de muestreo, por tanto, debe comprobarse cuidadosamente.

Para medidas rutinarias existen espectrofotómetros automáticos que dan los resultados en tan poco tiempo como 60 s; se mide la absorbancia a cuatro longitudes de onda específicas y pueden calcularse los porcentajes de hemoglobina total, oxihemoglobina, carboxihemoglobina, metahemoglobina y hemoglobina reducida. No obstante, la hemoglobina fetal puede interferir en la medida, y se

deben utilizar técnicas especiales cuando se sospecha presencia de sulfohemoglobina (Rai y Minty, 1987). Aunque cuesta más tiempo, la cromatografía de gases es un método de detección más exacto (Vreman et al., 1984, Fogh-Andersen et al., 1988). Se han obtenido límites de detección bajos con volúmenes pequeños de muestras utilizando la técnica del espacio superior (Verman et al., 1984).

Como se ha indicado antes, la gravedad de la intoxicación por monóxido de carbono depende en gran medida del tiempo que haya durado la exposición. Así, una exposición de corta duración a COHb puede producir síntomas menores, mientras que el mismo nivel de COHb que sigue a una exposición a largo plazo podría estar asociada con una intoxicación grave (Fig.2). También en exposiciones a altos niveles en cortos periodos (5-15 minutos) el contenido de carboxihemoglobina en coronarias y vasos periféricos es mucho más alto, lo cual puede conducir a una infraestimación del riesgo cuando se predice a partir del nivel de carboxihemoglobina en sangre periférica (WHO, 1987). Por tanto, el nivel de COHb de un paciente puede no ser un reflejo exacto de la gravedad de la intoxicación.

El metabolismo normal humano produce COHb por debajo del 1%, pero en grandes fumadores puede alcanzar hasta un 10% de saturación. También el diclorometano (cloruro de metileno) se metaboliza en forma de monóxido de carbono y la exposición a este compuesto puede por tanto producir un incremento en los niveles de carboxihemoglobina (Stewart et al., 1972). Así, los resultados obtenidos deben interpretarse a la luz de la información sobre todas las fuentes relevantes de monóxido de carbono.

Monóxido de carbono en aire exhalado

Como se ha indicado anteriormente, el monóxido de carbono se eliminará a través de los pulmones. Después de retener la respiración durante 15-20 s, la concentración en el aire alveolar de-

pende en primer término del nivel de carboxihemoglobina. Se utiliza para el análisis la última parte del volumen de aire exhalado. Se pueden aplicar los métodos de higiene industrial para determinar monóxido de carbono en aire (espectrofotómetros de infrarrojo, detectores de semiconductores y sensores electroquímicos). Se han determinado las ecuaciones para traducir los niveles de monóxido de carbono en aire exhalado a saturación de carboxihemoglobina (Ringold et al., 1960, Peterson, 1970). Los valores calculados se ha encontrado experimentalmente que tienen niveles cercanos (Malenfant et al., 1968). No obstante, el uso de aire exhalado para análisis sólo parece tener importancia si no se puede obtener una muestra de sangre.

Conclusiones

En condiciones de exposición en cortos períodos de tiempo, la saturación de carboxihemoglobina en sangre refleja el impacto acumulado del monóxido de carbono inhalado. Así, si la muestra de sangre se toma al final del día de trabajo, el nivel de carboxihemoglobina puede traducirse en el nivel medio de monóxido de carbono en el aire durante el trabajo.

La prueba de la COHb es útil para la protección individual pero no proporciona información precisa del grado de contaminación del lugar de trabajo en general.

Hay evidencias contradictorias con respecto a los efectos neurotóxicos precoces a niveles de COHb por debajo del 5%. Los primeros estudios sugerían que niveles del 3-4% de COHb podían inducir angina de pecho en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Se considera que el feto es particularmente sensible al monóxido de carbono, pero faltan datos detallados de la relación dosis-respuesta.

Si se mantiene la carboxihemoglobina por debajo del 10% de saturación, es improbable que se produzcan los efectos agudos de la exposición a monóxido de carbono.

En el caso de exposiciones altas, la carboxihemoglobina es importante en el diagnóstico y evaluación clínica de posibles casos de intoxicación.

El monóxido de carbono puede determinarse en el aire exhalado, si no se puede obtener una muestra de sangre.

Necesidades de investigación

Mientras que los primeros estudios sugerían que se podían producir efectos neurotóxicos a niveles de carboxihemoglobina por debajo del 10%, tales cambios no se han reproducido en los estudios más recientes. A pesar de que esta discrepancia parece deberse a un control de calidad insuficiente en los primeros estudios, para cerrar esta controversia sería crucial disponer de datos adicionales sobre los efectos a largo plazo sobre las funciones neuropsicológicas. Ningún estudio reciente ha proporcionado datos de dosis-respuesta que confirmen la inducción de angina de pecho. También se ha sugerido en los estudios experimentales posibles efectos crónicos en exposiciones a monóxido de carbono a bajo nivel. Estos hallazgos deben extenderse para revelar si sucede o no lo mismo para exposiciones humanas a este compuesto. De forma similar, la evidencia experimental de que el feto es particularmente sensible al monóxido de carbono necesita un estudio más amplio.

Bibliografía

1. Atkins H.E., Baker E.L, Exacerbation of coronary artery disease by occupational carbon monoxide exposure: A report of two fatalities and a review of the literature. *Am. J. Ind. Med.* 1985; 7:73-79.
2. Ator N.A., Modulation of the behavioral effects of carbon monoxide by reinforcement contingencies. *Neurotoxicol. Teratol.* 1982; 4:51-61.
3. Benignus V.A., Kafer E.R., Muller K.E., Case M.W, Absence of symptoms with carboxyhemoglobin levels of 16-23%. *Neurotoxicol. Teratol.* 1987; 9:345-348.
4. Bratzke H., Maxeiner H., Kohlenmonoxidvergiftungen: immer häufiger werden sie verkannt. *Nofallmed.* 1985; 11:1395-1408.
5. Choi LS., Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch. Neurol.* 1983; 40:433-435.
6. Coburn R., Forster R.E., Kane RB., Considerations of the physiology and variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J. Clin. Invest.* 1985; 44:1899-1910.
7. Collier C.R., Goldsmith J.R., Interactions of carbon monoxide and hemoglobin at high altitude. *Atmos. Environ.* 1983; 17:723-728.
8. Coscia G.C., Perrelli G., Gaido RO., Capellaro E, The behavior of glutathione, stable glutathione, and glucose-6-phosphate-dehydrogenase in subjects exposed to chro

- nic inhalation of carbon monoxide. *Rass. Med. Ind.* 1964; 33:446-451.
9. Douglas C.G., Haldane J.S., Haldane J.B.S., The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. *J. Physiol.* 1912; 44:275-304.
 10. Fati S., Mole R., Pecora L., Blood enzyme change during carbon monoxide exposure. *Folia Med.* 1960; 43:1092-1097.
 11. Fechter L.D, Annau Z., Toxicity of mild prenatal carbon monoxide exposure. *Science* 1977; 197:680-682.
 12. Fogh-Andersen N., Eriksen P.S., Grinsted J., Siggaard-Andersen O., Gas-chromatographic measurement of carboxyhemoglobin in blood from mothers and newborns. *Clin. Chem.*1988; 34:24-26.
 13. Hauck H., Neuberger M., Carbon monoxide uptake and the resulting carboxyhemoglobin in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1984; 31:131-143.
 14. Hugod C. Hawkins L.H., Kjeldsen K., Thomsen H.K., Astrup P, Effect of carbon monoxide exposure on aortic and coronary intimal morphology in the rabbit. *Atherosclerosis* 1978; 30:333-342.
 15. Kahn A., Rutledge R.B., Davis G.L., Altes J.A., Gantner G.E., Thornton C.A., Wallace NA Carboxyhemoglobin sources in the metropolitan St. Louis population. *Arch. Environ. Health* 1974; 29:127-135.

16. Kelley J.S., Sophocleus G.J., Retinal hemorrhages in subacute carbon monoxide poisoning. *J. Am. Med. Assoc.* 1978; 239:1515-1517.
17. Kjeldsen K., Astrup R, Wanstrup J., Ultrastructural intimal changes in the rabbit aorta after a moderate carbon monoxide exposure. *Atherosclerosis* 1972; 16:67-81.
18. Laties V.G., Merigan W.H., Behavioral effects of carbon monoxide on animals and man. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1979; 19:357-392.
19. Longo L.D., The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 129:69-103.
20. Malenfant A.L., Gambino S.R., Waraska A.J., Roe E.I, Spectrophotometric determination of hemoglobin concentration and percent oxyhemoglobin and carboxyhemoglobin saturation. *Clin. Chem.* 1968; 14:789.
21. Marzella L., Myers R.A.M., Carbon monoxide poisoning. *Am. Fam. Phys.*1986; 34:186-194.
22. Mazaleski S.C., Coleman R. L., Duncan R.C. , Nau C.A., Subcellular trace metal alterations in rats exposed to 50 ppm of carbon monoxide. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*1970; 31:183-188.
23. Meigs J.W., Hughes J.RW., Acute carbon monoxide poisoning. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 1952; 6:344-356.
24. Myers R.A.M., Snyder SK, Emhoff T.A., Subacute sequelae of carbon poisoning. *Ann. Emerg. Med.* 1985; 14:1163-1167.

25. NIOSH. Criteria for a recommended standard... Occupational exposure to carbon monoxide. NIOSH Pub. No. TIR-007-72, 1972.
26. Olson KR, Carbon monoxide poisoning: Mechanisms, presentation, and controversies in management, *J. Emerg. Med.* 1984; 1:233-243.
27. Peterson J.E., Postexposure relationship of carbon monoxide in blood and expired air. *Arch. Environ. Health* 1970; 21:172-173.
28. Rai V.S., Minty P.S.B., The determination of carboxyhaemoglobin in the presence of suiphaemoglobin. *Forensic Sci. Int.* 1987; 331-6.
29. Ringold A., Alto P, Goldsmith J.R., Helwig H.L., Finn R., Schuette F. Estimating recent carbon monoxide exposure. *Arch. Environ. Health* 1962; 2:308-318.
30. Rozera G., Fati S., Acid and alkaline intra-erythrocytic and serous phosphatases in chronic carbon monoxide poisoning. *Folia Med.* 1959; 42:1204-1214.
31. Siesjö B.K., Carbon monoxide poisoning. Mechanism of damage, late sequelae and therapy. *Clin. Toxicol.* 1985; 23:247-248.
32. Stewart R.D., Fisher T.N., Hosko MJ, Peterson J.E., Baretta E.D., Dodd H.C. Carboxyhemoglobin elevation after exposure to dichloromethane. *Science* 1972; 176:295-296.
33. Tikuisis R, Madill H.D., Gill B.J., Lewis W.F., Cox K.M., Kane D.M., A critical analysis of the use of the CFK equa-

tion in predicting COHb formation. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1987; 48:208-213.

34. Vreman H.J., Kwong L.K., Stevenson D.K., Carbon monoxide in blood: An improved microliter blood-sample collection system, with rapid analysis by gas chromatography. Clin. Chem. 1984; 30:1382-1386.
35. White P, Carbon monoxide production and heme catabolism. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1979; 174:23-31.
36. WHO. Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No. 23, Copenhagen, 1987.
37. Winter R.M., Miller J.N., Carbon monoxide poisoning. J. Amer. Med. Ass. 1976; 236:1502-1504.

**Etilbenceno, Metilestireno,
Isopropilbenceno**
R. Lauwerys

Resumen

En la industria, la absorción de etilbenceno, α -metilestireno e isopropilbenceno (cumeno) se produce principalmente a través de la inhalación de sus vapores y en segundo término a través del contacto con la piel en su forma líquida.

La medida del ácido mandélico en orina parece ser el mejor indicador de la exposición reciente a etilbenceno. Se ha estimado que en un grupo base, una concentración urinaria de ácido mandélico de 1 a 1,5 g/g de creatinina al final del turno de trabajo corresponde a una exposición media ponderada en el tiempo de 100 ppm de etilbenceno.

Se ha detectado ácido atroláctico en la orina de humanos expuestos a α -metilestireno, pero hasta ahora no se ha estudiado suficientemente la relación entre los niveles de este metabolito urinario y las concentraciones atmosféricas del disolvente.

La determinación de dimetilfenilcarbinol en orina puede utilizarse para controlar la exposición a cumeno. Se ha sugerido que la exposición a vapores de 50 ppm de cumeno (en ausencia de absorción cutánea) está asociada con un grado de excreción de aproximadamente 12,5 mg de dimetilfenilcarbinol por hora durante las dos últimas horas del turno.

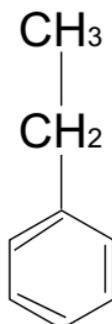
La exposición a etilbenceno, α -metilestireno y cumeno puede confirmarse por la medida de sus concentraciones en sangre y aire expirado.

Etilbenceno, Metilestireno, Isopropilbenceno

Etilbenceno

Propiedades físicas y químicas

- Líquido incoloro, inflamable.
- Punto de ebullición (760 mm de Hg): 136,2 °C.
- Presión de vapor (20 °C): 9,31 mm Hg.
- Densidad de vapor: 3,66
- Formula: $C_6H_5C_2H_5$ ó C_8H_{10}



- 1 ppm: 4.35 mg/m³
- 1 mg/m³: 0.233 ppm

Efectos en Humanos

El etilbenceno es irritante para la piel y las mucosas. La exposición de humanos a concentración entre 1.000 y 2.000 ppm conduce rápidamente la irritación severa de ojos y lagrimeo.

Como la mayoría de disolventes lipofilicos, también ejerce un efecto depresor sobre el sistema nervioso central (Browning 1965).

Fishibein 1985. Sandmeyer 1981). Cuando la exposición excede de 100 ppm se ha relatado vértigo, somnolencia y dolor de cabeza.

Metabolismo

En la industria, la absorción del etilbenceno se produce a través de la inhalación de los vapores y en segundo término a través del contacto con la piel en su forma líquida (Dufkiewick y Tyras, 1967).

El ritmo al cual se absorbe en humanos el etilbenceno a través de la piel de las manos, que han sido sumergidas en el disolvente puro varía de 22 a 33 mg/cm²/h. A este ritmo, la cantidad absorbida a través de ambas manos en un minuto sería equivalente a la cantidad de etilbenceno inhalada durante 8 h. en una atmósfera que contenga 0,1 mg/l (Dutkiewicz y Tyras, 1967).

La retención pulmonar se aproxima al 50-60%(Gerarde 1967. Gromiec y Piotrowski 1984). Tiende a acumularse en el tejido adiposo (Engstrom y Bjusrom, 1978. Wolf et al. 1977). Una pequeña fracción (<10%) del etilbenceno absorbido es eliminado sin cambio alguno en el aire expirado y la orina.

La fracción principal (alrededor de un 90%) es biotransformada y los metabolitos son rápidamente excretados por, la orina. La conversión metabólica transcurre principalmente a través de la oxidación de la cadena lateral, la oxidación del anillo es de menor importancia. Varios autores han relatado el hallazgo de varios metabolitos urinarios (libres o conjugados) en el hombre y animales expuestos a etilbenceno: ácido mandélico, ácido fenilglioílico, ácido hipúrico, ácido benzoico, ácido fenilacético, metilfenilcarbinol o 1 feniletanol, 4 y 2 etilfenol, 1 fenil 1,2 etanodiol, acetofenona, ω -hidroxiacetofenona, m-hidroxiacetofenona, phidroxiacetofenona (Angerer y Lehnert 1979, Bardodej y Bardodejova 1970, Chin et al., 1980. El Masri et al, 1956, Engström 1984 a,b. Engström et al.

1984, Kausbish et al. 1972, Kiese y Lenk 1974, Sandmeyer 1981, Sullivan et al. 1976).

Engström et al. (1984) han propuesto el esquema representado en la Figura 1 para la biotransformación del etilbenceno en el hombre.

Está bien establecido que, en el hombre, los dos metabolitos urinarios principales son los ácidos mandélico y fenilgloxílico que representan aproximadamente un 90% de los metabolitos urinarios del etilbenceno (Engström et al. 1984). Su mayor concentración es al final del turno de trabajo; el tiempo biológico medio de excreción del ácido mandélico es de unas 5 horas (Bardodej y Bardodejova 1970).

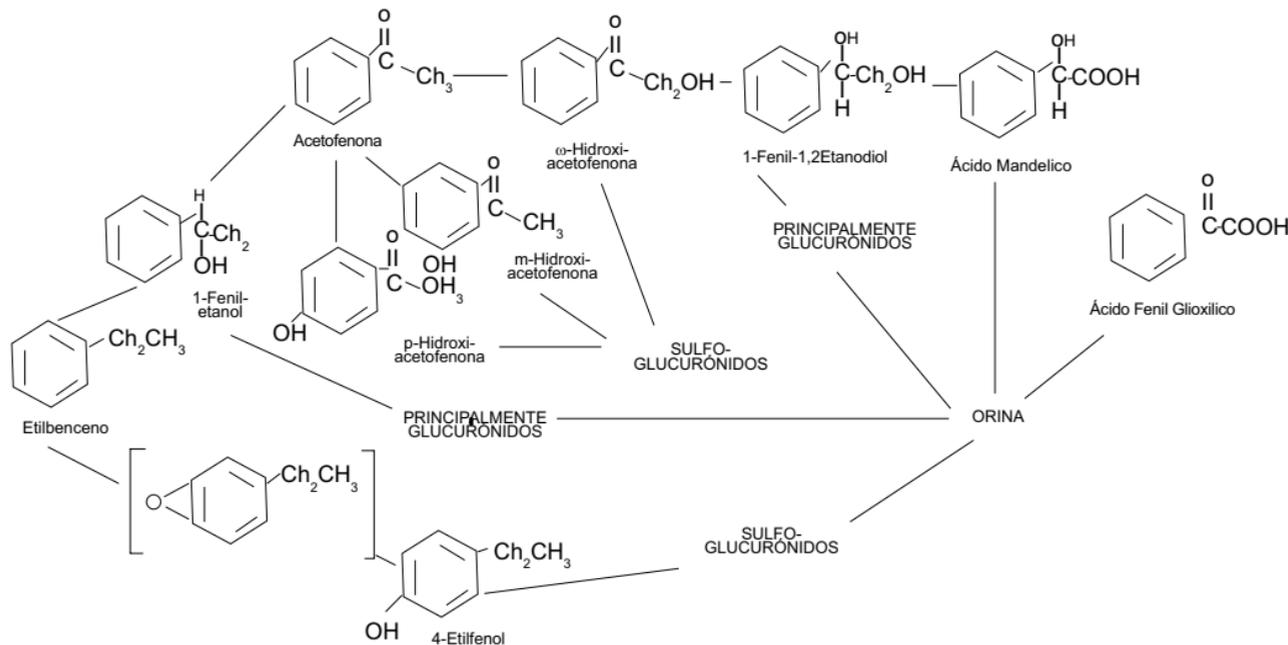
Estos últimos autores expusieron a voluntarios humanos a una concentración de etilbenceno que oscilaba entre 23 y 85 ppm durante 8 h. Encontraron que el 64% de los vapores eran retenidos en el tracto respiratorio; el 64,25 y 5% de la dosis retenida era eliminada en forma de ácido mandélico, ácido fenilgloxílico y fenilcarbinol representaba el 71,5, 19,1, y 4% respectivamente de la cantidad total de metabolitos excretados en 24 h. después del principio de la exposición. La oxidación del anillo se produce solamente en un 4% (4-etilfenol y p- y m-hidroxiacetofenonas) de los metabolitos urinarios.

Angerer y Lehner (1979) han informado que el 2-etilfenol es un metabolito urinario menor del etilbenceno en el hombre. A partir de un número limitado de observaciones en sujetos expuestos a concentraciones aéreas por debajo de 100 ppm, han extrapolado que una exposición a 100 ppm de etilbenceno conduciría a una excreción urinaria de 2-etilfenol entre 12 y 15 mg en 24 h. desde el inicio principio de la exposición. Engström et al. (1984), no obstante fueron incapaces de detectar 2-etilfenol en orina de 4 voluntarios masculinos expuestos a 150 ppm de etilbenceno durante 4 horas.

La fracción de etilbenceno que se ha acumulado en el tejido adiposo se elimina lentamente después del final de la exposición (Engström y Bjuström, 1978).

Una exposición combinada de sujetos voluntarios a etilbenceno y m-xileno producía una inhibición mutua del metabolismo del etilbenceno y el m-xileno, lo cual se demostraba por la excreción retardada y el descenso de las cantidades de metabolitos excretados (Engström et al. 1984).

FIG.1. ESQUEMA METABÓLICO DEL ETILBENCENO EN EL HOMBRE. Engström et al, 1984.



Indicadores Metabólicos

Los indicadores metabólicos que se pueden considerar para la valoración de la exposición a etilbenceno son ácido mandélico en orina y etilbenceno en sangre y aire expirado. La experiencia con estos indicadores, no obstante, es limitada.

Sobre las bases del estudio de Bardodej y Bardodejova sobre voluntarios se ha estimado que en un grupo base la concentración de ácido mandélico de 1,5 g/g de creatinina al final del turno de trabajo corresponde a una exposición media ponderada en el tiempo de 100 ppm de etilbenceno. No obstante, los métodos colorimétricos y polarográficos del análisis de ácido mandélico urinario utilizados por Bardodej y Bardodejova (1961) fueron relativamente inespecíficos, resultando niveles basales altos (Grommiec y Piotrowski, 1984).

Utilizando una técnica sensible de cromatografía de gases, estos últimos autores han estimado que una exposición media ponderada en el tiempo a etilbenceno de 23 ppm (100 mg/m^3) produciría una concentración de ácido mandélico de 220 mg/g de creatinina (orina recogida durante las últimas dos horas del período de exposición).

Si la relación entre la dosis absorbida de etilbenceno y la concentración de ácido mandélico en orina encontrada por Gromiec y Piotrowski en personas expuestas a un rango de entre 18 y 200 mg/m^3 de etilbenceno se extrapola a un nivel de exposición más alto, puede estimarse que una exposición ponderada en el tiempo de 100 ppm (435 mg/m^3) debe asociarse con una concentración de ácido mandélico de aproximadamente 1 g/g de creatinina (muestra de final del turno). Debe tenerse en cuenta que el ácido mandélico es también metabolito del estireno, otro compuesto ampliamente utilizado como disolvente y copolímero, y que la exposición simultánea a homólogos del benceno puede interferir con la bio-

transformación del etilbenceno. El nivel ambiental de ácido mandélico en orina es inferior a los 5 g/g de creatinina.

La exposición a etilbenceno puede confirmarse mediante la medida de su concentración en sangre y aire expirado. Dependiendo del tiempo de muestreo, la concentración puede reflejar una exposición reciente (muestras recogidas durante o al final de la exposición) o durante el turno de trabajo previo (muestra recogida 16 horas después del turno).

Los datos publicados son insuficientes para identificar los niveles que corresponden a las diferentes concentraciones atmosféricas de etilbenceno para estos indicadores, Mediante el uso de un modelo de simulación, la ACGIH ha estimado, no obstante, que la concentración de etilbenceno en el aire expirado recogido 16 horas después de una exposición única a 100 ppm (435 mg/m^3) oscila entre 0,5 y 1,2 ppm, dependiendo de la constitución corporal y de las actividades del trabajador, mientras que la concentración en aire espirado recogido previamente a la quinta exposición de la semana de trabajo varía de 1 a 3,8 ppm,

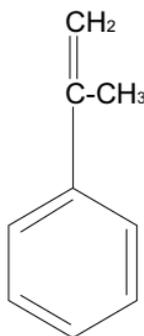
En tres laboratorios los técnicos expuestos a la media de 41 ± 18 ppm de etilbenceno (media \pm DE). Angerer y Lehnert (1979) encontraron una concentración media de etilbenceno en sangre de aproximadamente 0,75 mg/l al final de la jornada de trabajo. Los autores han estimado que la media ponderada en el tiempo de una exposición en aire expirado de 100 ppm de etilbenceno producirá concentraciones en sangre de 1,5 a 2,0 mg/l.

Debido a la contaminación ambiental, el etilbenceno está normalmente presente en aire expirado, a concentración algo más alta en fumadores que en no fumadores (Conkle et al. 1975). Se ha estimado que 1 cigarrillo libera de 7 a 20 μg de etilbenceno (Johnstone et. al., 1962).

α -Metilestireno

Propiedades físicas y químicas

- Líquido incoloro.
- Punto de ebullición (760 mm de Hg) 163,4 °C
- Densidad del vapor: 4,08
- Fórmula: $C_6H_5C(CH_3)=CH_2$ ó C_9H_{10}



- 1 ppm: 4.83 mg/m³
- 1 mg/m³: 0.207 ppm

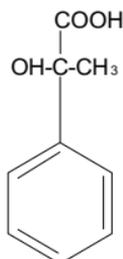
Efectos en humanos

La piel, la mucosa y el sistema nervioso central son los principales órganos diana del α -metilestireno (Sandmeyer, 1981).

Metabolismo y posibles indicadores biológicos

Bardodej y Bardodejova (1970) relataron haber encontrado ácido atroláctico (metil derivado del ácido mandélico) en orina de hombres que habían inhalado α -metilestireno. Concluyeron que el áci-

do atroláctico en orina podía ser utilizado como una prueba de exposición para el α -metilestireno, pero no hay datos suficientes de la relación entre los niveles de este metabolito urinario y las concentraciones atmosféricas de α -metilestireno.

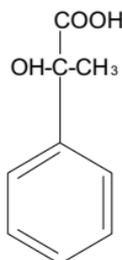


Una fracción del α -metilestireno absorbido es probablemente eliminada también sin cambios en el aire espirado.

Isopropilbenceno o Cumeno

Propiedades físicas y químicas

- Líquido incoloro
- Punto de ebullición (760 mm Hg): 176,8 °C
- Densidad de vapor: 4,1
- Fórmula: C_9H_{12}



- 1ppm: 4.5mg/m³
- 1mg/m³: 0.204ppm

Efectos sobre Humanos

La piel, mucosas (ojos, tracto respiratorio) y el sistema nervioso central son los principales órganos diana del cumeno, pero es posible que la exposición repetida a concentraciones altas (> 500 ppm) produzca a cambios renales y hepáticos.

Metabolismo y posible método de control biológico

El cumeno puede entrar en el organismo de su vapor y probablemente también por contacto con la piel. En experimentos con conejos, se ha demostrado que el cumeno se convierte in vivo en dimetilfenilcarbinol, metilfenilcarbinol y ácido 2 fenilpropiónico (Robinson et al., 1955) (Fig. 2).

Metabolismo de isopropilbenceno

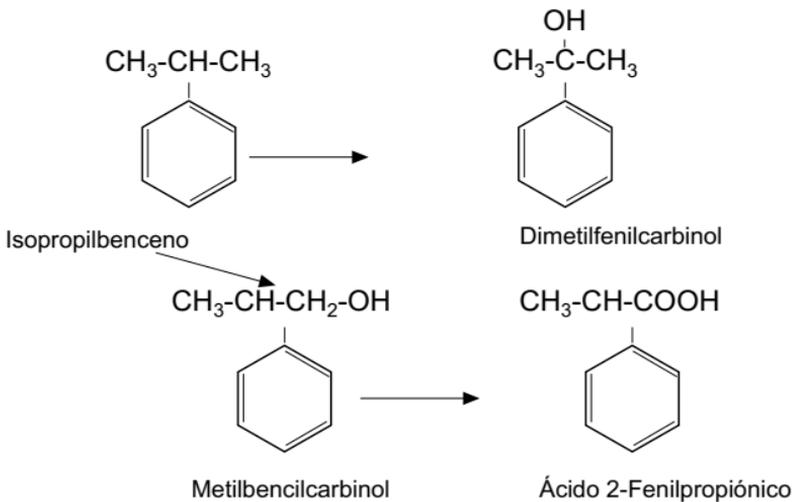


Fig. 2. Esquema metabólico del isopropilbenceno o cumeno.

Senczuk y Litewka (1976) han investigado la posibilidad de evaluar la intensidad de la exposición al cumeno por determinación del dimetilfenilcarbinol en orina. Expusieron voluntarios durante ocho horas a vapores de cumeno que oscilaban entre 240 y 720 mg/m³. Encontraron que durante la exposición había un rápido incremento del grado de excreción del metabolito, siendo el máximo valor en la tracción de orina recogida durante las dos últimas horas de exposición. No se encontró ningún metabolito 48 horas después del final de la exposición. Los autores calcularon la cantidad de cumeno absorbida en las diferentes condiciones de exposición tomando en consideración la retención (50%), ventilación y duración de la exposición. Los resultados encontrados en 5 voluntarios masculinos y femeninos se muestran en la Tabla 1.

Encontraron también que había una excelente correlación entre la cantidad absorbida de cumeno y el dimetilfenilcarbinol excretado durante 24 horas o el grado de excreción de dimetilfenilcarbinol excretado durante las dos últimas horas de exposición (Fig. 3 y Fig. 4).

No obstante no encontraron una buena correlación entre la dosis absorbida de cumeno y la concentración de dimetilfenilcarbinol en orina recogida al final de la exposición.

Tabla 1: Cantidad de cumeno absorbida por 5 voluntarios y voluntarias durante 8 horas de exposición al vapor de cumeno.

Sexo	Cocentración de cumeno en la cámara		Cumeno absorbido (mg) (significado y rango)
	mg/m ³	ppm	
MUJERES	240	49	270.8 (202-386)
	480	98	526 (404-772)
	720	147	789 (606-1158)
HOMBRES	240	49	466.4 (327-730)
	480	98	934 (654-1460)
	720	147	1400 (981-2190)

Datos de Senczuk y Litewka, 1976

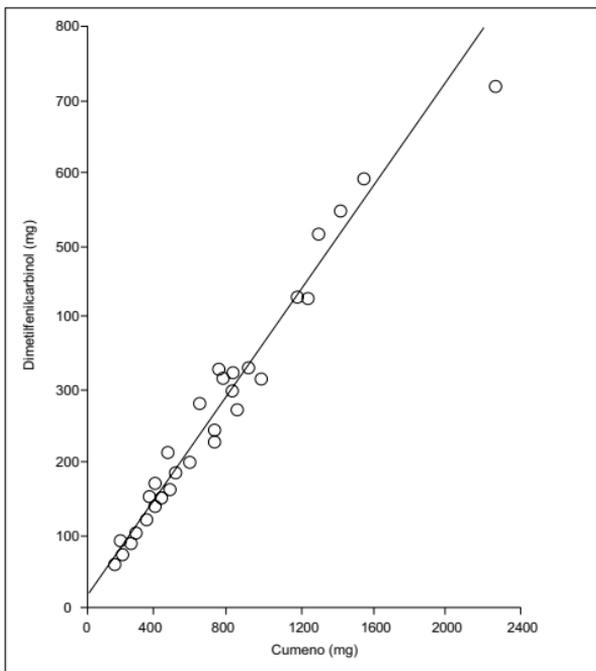


Fig.3 Relación entre el grado de cumeno absorbido y la cantidad de dimetil fenilcarbinol excretado durante 24 horas (Senczuk y Litewka, 1976)

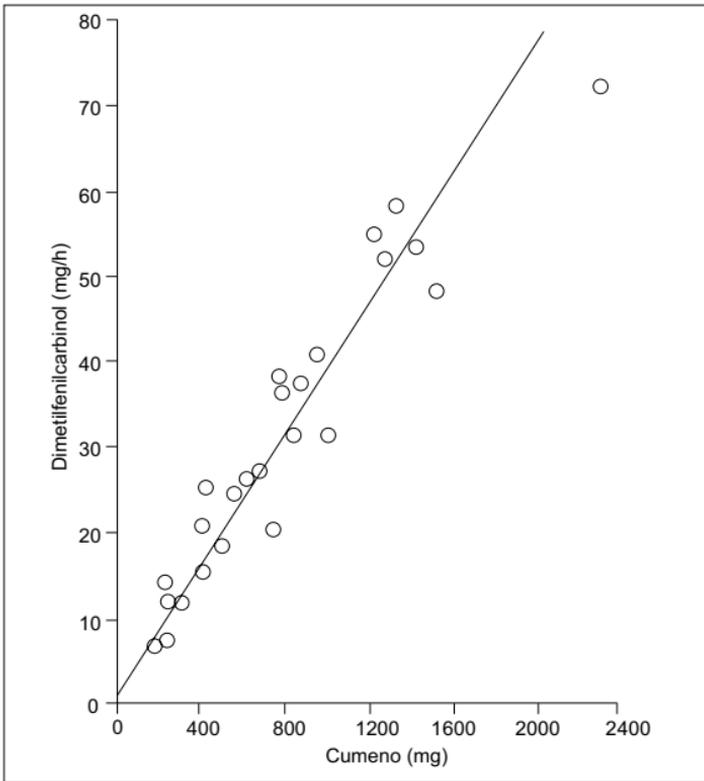


Fig. 4. Relación entre el grado de excreción de dimetilfenilcarbinol (mg/h) (entre la sexta y octava hora de exposición) y cantidad absorbida de cumeno (Senczuk y Litewka, 1976).

De acuerdo con sus datos en hombres y mujeres, una exposición a 50 ppm de vapor de cumeno (con ausencia de absorción cutánea), puede asociarse con un grado de absorción de aproximadamente 15 y 10 mg de dimetilfenilcarbinol por hora respectivamente.

Necesidades de investigación

Se requieren estudios más amplios sobre la relación entre la intensidad de la exposición a estos hidrocarburos aromáticos concentración en sangre y aire espirado y la excreción de sus metaboli-

tos, tanto como sobre la relación entre estas medidas biológicas y el riesgo de efectos adversos (particularmente efectos reversibles en el sistema nervioso central), con el fin de proponer niveles biológicos significativos de exposición.

También son necesarios estudios sobre los factores que pueden influir en el metabolismo de estos compuestos (p. e. biotransformación después de absorción cutánea), particularmente la valoración de las posibles interacciones metabólicas, dado que los trabajadores están normalmente expuestos a una mezcla de estos compuestos.

Bibliografía

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Documentation on the Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 1987.
2. Angerer J., Lehnert G., Occupational chronic exposure to organic solvents VII Phenolic compounds-metabolites of alkylbenzenes in man. Simultaneous exposure to ethylbenzene and xylene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 43, 145, 1979.
3. Bardodeij Z. and Bardodejova E., Biotransformation of ethylbenzene, styrene and alphas-methylstyrene in man. *Amer. Industr. Hyg. Assoc. J.* 31, 106, 1970.
4. Browing E., Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier, Amsterdam 1965.
5. Chin B.H., McKalvey J.A., Calisti L.J. et al., A comparison of in vivo and in vitro (tissue explant) techniques: metabolic profile of ethylbenzene in the rat and the dog. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 25, 241, 1980.
6. Conkle J.P., Camp B.J., Welch BE, Trace composition of human respiratory gas. *Arch. Environ. Health* 30, 290, 1975.
7. Dutkiewicz T., Tyras H., A study of the skin absorption of ethylbenzene in man. *Brit. J. Ind. Med.* 24, 330, 1967.
8. El Masri A.M., Smith J.N., Williams R.T, Studies in detoxication 69. The metabolism of alkylbenzenes: n-propylbenzene and n-butylbenzene with further observation on ethylbenzene. *Biochem. J.* 64, 50, 1956.

9. Engström K., Urinalysis of mirar metabolites of ethylbenzene and xylene Scand. J. Work. Environ. Health 10, 75, 1984.a.
10. Engström K., Metabolism of inhaled ethylbenzene in rats. Stand. J. Work Environ. Health 10, 83, 1984.b.
11. Engström J., Bjuström R., Exposure to xylene and ethylbenzene. II Concentration in subcutaneous adiposetissue. Scand. J. Work Environ. Health 4, 195, 1978.
12. Engström K., Riibimaki V., Lane A., Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man following separate and combined exposure. Arch. Occup. Environ. Health 54, 355,1984.
13. Fishbein I., An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons. IV ethylbenzene. The Science of the Total Environment 44, 269,1985.
14. Gerarde HW, Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons. Elsevier, Amsterdam, London, New York, Princeton, 1967.
15. Gromiec J.P., Piotrowski J.K., Urinary mandelic acid as an exposure test for ethylbenzene. Int. Arch. Occup. Environ. Health 55, 61, 1984.
16. Johnstone R.A.W., Yvan RM., Carruthers W., Composition of cigaret smoke. Nature 195, 1267, 1962.
17. Kaubisch N., Daly J.W., Jerina D.M., Arene oxides as intermediates in the oxidative metabolism of aromatic compounds. Isomerisation of methyl-substituted arene oxides. Biochem. 11, 3080, 1972.

18. Kiese M., Lenck W., Hydroxyacetophenones: Urinary metabolites of ethylbenzene and acetophenone in the rabbit. *Xenobiotica* 4, 337, 1974.
19. Robinson D., Smith J.N. and Williams R.T., Studies in detoxication; metabolism of alkylbenzenes. Isopropylbenzene (cumene) and derivatives of hydratropic acid. *Biochem. J.* 59, 153, 1955.
20. Sandmeyer E.E., Aromatic hydrocarbons. Chapter 47 in Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 3rd revised edition -vol. 2B- Toxicology (G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds), John Wiley & Sons, New York, 1981.
21. Senczuk W. and Litewka B., Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. *Brit. J. Ind. Med.* 33,100,1976.
22. Sullivan H., Miller W., McMahon R., Reaction pathways of in vivo stereoselective conversions of ethylbenzene to (+) - mandelic acid. *Xenobiotica* 6, 49, 1976.
23. Wolf M.S., Daum S.M., Lorimer WY, Selikoff W., Aubrey B.B., Styrene and related hydrocarbons in subcutaneous fat from polymerization workers. *J. Toxicol. Environ. Health* 2, 997, 1977.

Selenio

K.H. Schaller, R. Shiele

Resumen

El selenio es un elemento traza esencial, cuya función se ha relacionado con la detoxificación de radicales libres.

El selenio elemental se recupera en forma de subproducto de los fangos y sedimentos del refinado electrolítico del cobre y en los residuos de la producción de ácido sulfúrico. Se utiliza, en su forma elemental, en la producción de compuestos químicos fotográficos, rectificadores, células fotoeléctricas y herramientas, como agente vulcanizante y como pigmento rojo en la producción de vidrio y esmaltes.

El lugar potencial de entrada de selenio para la población general es el tracto gastrointestinal, principalmente por vía de los alimentos. La ingesta diaria normal en los países europeos se estima alrededor de 50-60 μg y varía considerablemente en las diferentes partes del mundo.

La exposición laboral humana a selenio es a través del aire principalmente; la absorción cutánea raramente tiene importancia.

Los compuestos de selenio solubles en agua se distribuyen rápidamente por la sangre a los tejidos. La excreción urinaria es rápida y es la principal ruta de eliminación. La alquilación del seleniuro a dimetilseleniuro volátil, e ion trimetilselenio soluble en agua contribuyen a la eliminación del selenio.

En toxicidad laboral los efectos predominantes son los signos de irritación de la piel y membranas mucosas. No hay evidencia epidemiológica de efectos sistémicos a largo plazo en exposición laboral.

No obstante, debería prestarse mayor atención a la teratogenicidad no probada y a la carcinogenicidad del selenio en humanos.

La exposición laboral a selenio se puede controlar midiendo su concentración ambiental y también midiendo la concentración del elemento en orina y sangre para los compuestos inorgánicos de selenio. Queda por investigar la información procedente del análisis de selenio en cabello.

Las medidas más comúnmente utilizadas de la ingesta humana de selenio son el contenido de selenio en sangre completa, suero o plasma. La concentración total de selenio en sangre completa proporciona la indicación más completa de la ingesta de selenio en la dieta. La excreción de selenio puede ser útil para la valoración de la exposición a selenio muy reciente.

Realmente no existen indicadores de efectos biológicos precoces para el control biológico de la exposición laboral a selenio. La actividad de la glutación peroxidasa solamente es útil para detectar la deficiencia de selenio.

Introducción

Propiedades físicas y químicas.

El Selenio (símbolo químico Se) pertenece al subgrupo VI del sistema periódico y tiene propiedades metálicas y no metálicas.

El selenio elemental (con peso atómico 78,96) es muy estable, altamente insoluble y tiene varios alótropos; puede ser gris o “metálico”, un polvo rojo amorfo o adoptar forma vítrea, En la naturaleza se encuentra habitualmente en los estados de oxidación -2, 0, +4, y +6, siendo una excepción el estado +2.

El selenio en estado +6 o seleniato es estable tanto en condiciones alcalinas como oxidantes. Debido a su estabilidad y solubilidad puede ser la forma potencialmente más peligrosa del elemento. El selenio en estado +4 aparece en la naturaleza como selenito. El estado formal de oxidación es el -2, y son de interés biológico el seleniuro de hidrógeno y cierto número de seleniuros metálicos. El seleniuro puede formar complejos con metales pesados (Hg), que son prácticamente insolubles en agua.

Se conocen un gran número de compuestos de selenio análogos a los compuestos orgánicos de azufre; son de interés biológico el dimetil seleniuro y el ion trimetilselenio.

En la Tabla 1 se resumen las propiedades del selenio y sus compuestos.

Tabla 1: Propiedades físico-químicas del selenio y sus compuestos.

Sustancia	Fórmula Molecular	Peso Molecular	Punto de fusión	Solubilidad en productos químicos
Selenio	Se	78.96	217°C	
Dióxido de selenio	Se O ₂	110.96	340°C	en agua caliente y fría H ₂ SeO ₃
Trióxido de selenio	Se O ₃	112.96		en agua caliente y fría H ₂ SeO ₄
Selenio sódico	Na ₂ SeO ₃	172.94		agua caliente y fría
Seleniato sódico	Na ₂ SeO ₄	188.95		agua aliente y fría
Seleniuro de hidrógeno	H ₂ Se	80.98	-64°C	agua y soluciones alcalinas
Oxicloruro de selenio	SeOCl ₂	165.87	8.5°C	se hidroliza en agua dando ácido clorhídrico y ácidos seleniosos.

Usos industriales

El selenio es un subproducto de los sulfuros minerales, y los principales suministradores del mundo son las industrias de refinado de cobre. (US Bureau of Mines, 1983).

Entre los compuestos producidos comercialmente se incluyen el dióxido de selenio, el seleniato sódico, y el oxicloruro de selenio. También se producen complejos orgánicos para su utilización en medicina e investigación.

El selenio y sus compuestos tienen numerosos usos en la industria. El dióxido de selenio es el compuesto de selenio más ampliamente utilizado. En su forma elemental se utiliza en la producción de compuestos químicos fotográficos, rectificadores y células fotoeléctricas. La mayor cantidad utilizada es en los transformadores de bajo voltaje. También se fabrica dentro de una aleación con cobre y acero, y se utiliza como agente vulcanizante para caucho y en la decoloración del vidrio verde. Las sales de selenito se utilizan como pigmentos rojos en la producción de vidrio y esmaltes. El ditiocarbamato de selenio es un fungicida y el hexafluoruro se utiliza en transformadores como aislante eléctrico gaseoso. El oxicloruro de selenio ha sido utilizado como disolvente. El seleniuro de

hidrógeno se produce cuando el agua o los ácidos reaccionan con seleniuros metálicos (como puede ocurrir en la fabricación de ácido sulfúrico por el proceso de las cámaras de plomo) o cuando el hidrógeno reacciona con compuestos solubles de selenio. Entre las aplicaciones médicas se incluye el uso de sulfuro de selenio en champús.

Solamente existe un número de trabajadores pequeño que estén expuestos laboralmente a selenio o a sus compuestos en concentraciones significativas. Las situaciones de exposición aguda anormal y crónica a selenio en la industria son raras

Efectos en humanos

El selenio es un cofactor de los enzimas glutatión peroxidasa, glicina reductasa y en la síntesis de ubiquinona mitocondrial (Magos y Berg 1988). Posiblemente tiene efectos protectores contra varios tipos de cáncer (Hogberg y Alexander 1986, Nomura et al. 1987), pero también existen estudios que no confirman estos hallazgos (Coates et al. 1988).

Intoxicación aguda

El selenio y muchos de los compuestos de selenio de importancia industrial son fuertemente irritantes de la piel y las membranas mucosas. Esto es especialmente cierto para el dióxido de selenio y el oxiclورو, el dimetilseleniuro, el seleniuro de hidrógeno, y en menor extensión también para el selenio elemental. La exposición inhalatoria aguda en el trabajo produce además efectos irritantes en los ojos, interior de nariz y garganta; algunas veces también dificultad respiratoria y dolores gástricos. Las altas concentraciones de las sustancias pueden producir edema pulmonar, incluso después de un período de latencia de algunas horas (Schellman et al. 1986). El contacto con la piel del oxiclورو de selenio y también del dióxido de selenio puede producir quemaduras graves

y ampollas. El seleniuro de hidrógeno gaseoso actúa como un fuerte depresor del sistema nervioso central y es letal incluso a bajas concentraciones.

Intoxicación crónica

El contacto repetido con la piel del selenio y sus compuestos puede producir dermatitis local o generalizada.

Con exposición crónica a dióxido de selenio también llamado “ojos rosas”, se puede desarrollar como signo de la sensibilización, una decoloración rosa e hinchazón de los párpados, con conjuntivitis algunas veces.

El cabello y las uñas pueden mostrar daños causados por la incorporación de selenio a la queratina. Como síntomas de la llamada seleniosis producida por una ingesta excesiva de selenio a través de alimentos o pastillas, se han descrito trastornos gástricos, palidez o ictericia de la piel, problemas dentales, fragilidad de uñas y cabello con pérdida de los mismos algunas veces, y piel con pústulas en brazos y piernas. Se han descrito períodos de vértigo, debilidad y depresión, y parestesias periféricas. En las intoxicaciones agudas y crónicas por selenio y sus compuestos se detecta con frecuencia un aliento con típico olor a ajo, provocado por la formación endógena de dimetilseleniuro. No hay evidencia suficiente de que el selenio o sus compuestos sean teratógenos o carcinógenos para el hombre.

La seleniosis se ha producido por una ingesta oral crónica de selenio con los alimentos procedentes de regiones seleníferas, p. e. Sudamérica y China, o por sobredosificación con comprimidos suplementarios (Magos y Berg 1988). La ingesta diaria llegaba a más de 700 (g y en muchos casos algunos miligramos.

Existen muchos hallazgos experimentales que confirman que el selenio protege contra la toxicidad de otros metales, especialmente

mercurio, cobalto y plomo. Se conocen muchas otras interacciones con metales diferentes (Hogberg y Alexander 1986).

Para obtener información más detallada sobre los efectos sobre la salud véanse las revisiones de Hogberg y Alexander 1986. Magos y Berg 1988 y de la OMS 1987. En estas revisiones también se relatan los efectos de una baja ingesta (deficiencia de selenio) en humanos.

Metabolismo

Absorción

Los compuesto de selenio, que son emitidos en forma de polvo, humos (SeO_2), vapores y gases (H_2Se) o líquidos (SeOCl_2), constituyen un riesgo laboral por inhalación y contaminación de la piel.

La fuente más común de ingesta de selenio no laboral es la alimentación; muchos datos relativos a la absorción de selenio se refieren al tracto gastrointestinal.

Los productos derivados de cereales, carne, huevos y pescado son las fuentes de selenio principales de la dieta. Los niveles dependen de la clase de alimento y de la concentración y accesibilidad del selenio del suelo en el que se cultivan las plantas.

La absorción gastrointestinal del selenio de la dieta depende de la forma química de la selenometionina, que constituye aproximadamente el 50 por ciento del selenio en los cereales (Thomson et al. 1985), y que se absorbe con una efectividad del 75 al 97 por cien (Boop et al. 1982; Griffiths et al. 1976); mientras que en voluntarios humanos alimentados con selenito, se absorbió solamente en una cuantía del 44 al 76 por cien (Thomson y Stewart 1974, Janghorbani et al. 1984). De acuerdo con esto, una dosis única de selenito restablece la carga de selenio corporal (Thomson et al. 1978).

Como el selenio es tanto esencial como tóxico, existe una ingesta óptima que prevendrá seleniosis y deficiencia de selenio. Adultos jóvenes sanos permanecen libres de signos de deficiencia de selenio y en un balance metabólico estable en dietas seleccionadas individualmente, que contenían 1 μg de selenio por kilo de peso corporal al día.

Las dietas de poblaciones saludables, no obstante, giraban en torno a un amplio rango de ingestas diarias de selenio (Magos y Berg 1988). Las ingestas diarias estimadas de selenio para adultos han variado desde 11 μg con la enfermedad de Keshan en el área de Keshan, 25 μg en Nueva Zelanda (Robinson 1976), 6,6 μg -47,4 μg en Italia, 60 μg en Reino Unido, 234 μg en Escocia (Thomson y Robinson 1980) hasta 750 μg sin seleniosis ó 4990 con seleniosis en China (Levander 1976, Yang et al. 1983).

La retención de selenio en el tracto respiratorio depende del tamaño de las partículas inhaladas de aerosol y de la forma química del compuesto de selenio.

De acuerdo con Medinsky et al. (1985) cuando un hombre de 70 Kg. respira un aerosol de selenio de 0,5 μm de diámetro de masa aerodinámica media (MMAD), retiene selenio en un grado igual al aclaramiento de 0,48 m^3 de aire por hora, que corresponde a un volumen de aire inhalado de alrededor de 1 m^3/h (actividad física moderada). Así, una exposición laboral de 200 (g/m^3 durante 8 h liberaría una dosis de 770 (g de selenio (8h x 0,48 m^3/h x 200 (g/m^3)). La toxicocinética de los aerosoles de selenio inhalados ha sido seguida en sabuesos (Weissman et al. 1983) y ratas (Rhoads y Sanders 1985). Las partículas de aerosol de tamaño respirable (próximo a 0,5 μm MMAD) depositaban el 80 por cien de la cuantía en los pulmones y un 15 por cien en el tracto respiratorio superior.

Se demostró, mediante estudios de inhalación en ratas, que el 94% del ácido selenioso depositado en los pulmones se absorbía en cuatro horas.

El valor correspondiente para el selenio elemental era del 57% (Medinsky et al. A.)

También se comprobó en este estudio la absorción cutánea. Pero aparte del informe de Dutkiewicz et al. (1972), que descubrieron que el 10 % de una solución 0,1 M de selenito sódico aplicado sobre la piel de las ratas era absorbida en 1 h., no existen datos cuantitativos sobre la absorción dérmica del selenio.

Distribución

El selenio se transporta sobre todo a través de la sangre, enlazado a las proteínas del plasma. Sandhol (1973) estudió el destino de una dosis marcada de selenito. Después de una acumulación rápida en los eritrocitos, el selenio fue transportado a las proteínas del plasma y después al hígado.

Los estudios comparativos sobre selenito y seleniato indican que la acumulación del selenio derivado del selenito en hígado y riñones es más rápida que la liberación del selenio que procede del seleniato (Millar et al. 1973).

Después de la absorción pulmonar, el selenio elemental mostró el mismo tipo de distribución que el ácido selenioso (Weissman et al. 1983). Los compuestos de selenio solubles en agua se distribuyen rápidamente a través de la sangre a los tejidos. Los datos recogidos de varias publicaciones (Hogberg y Alexander 1986) mostraban niveles en los órganos humanos incluidos en los siguientes rangos (peso seco): cerebro 0,5-1,6 $\mu\text{g/g}$, pulmón 0,5-2,2 $\mu\text{g/g}$, riñón 1,2-8,0 $\mu\text{g/g}$, músculo 0,31,7 $\mu\text{g/g}$, hueso 0,5 $\mu\text{g/g}$.

Biotransformación

El selenio dentro de; cuerpo se encuentra en una variedad de estados de oxidación que van del seleniato (+VI) al seleniuro (-II).

Los compuestos de selenio se transforman en metabolitos excretables, y cuando se administra a altas dosis, la fracción mayoritaria es excretada en pocos días.

Los principales metabolitos son seleniuros metilados, el trimetilselenio se ha identificado en orina de ratas después de administrar seleniato, selenito, selenometionina, selenocisteína, metilselenocisteína, y trigo selenífero (Palmer et al. 1970).

Los lugares principales del metabolismo del selenio son hígado y riñones. El seleniato se reduce a selenito, que reacciona con glutación u otros compuestos sulfhidrilos para formar seleniotrisulfuros (RS-Se-SR). Una reacción enzimática en dos etapas reduce el glutación selenotrisulfuro a seleniuro de hidrógeno (Ganther 1971). El reactivo seleniuro se enlaza con las proteínas de forma selectiva, unas veces directamente y otras después de formar complejos estables con iones de metales pesados. Algunos complejos de metales pesados, especialmente HgSe, son retenidos de esta manera en el sistema reticuloendotelial durante mucho tiempo (Groth et al. 1986). Otra forma de enlace con proteínas es la inserción de selenoaminoácidos dentro de los polipéptidos (Magos y Berg 1988).

Se ha descrito la formación de dimetilseleniuro, después de administración de seleniato y selenito (Nakamuro et al. 1977). En sistemas in vitro que incluyen homogeneizados de hígado o fracciones de hígado se ha caracterizado con gran detalle la biotransformación de selenito en dimetilseleniuro (Hsieh y Ganther 1975). Se demostró que el GSH era un cofactor esencial y que el producto de reacción estable, GSSeSG, podía ser metabolizado más adelante por la GSH-reductasa a través de GSSeH hasta seleniuro (Figura

l), y que las metilaciones subsiguientes estaban catalizadas por metiltransferasas (Hsieh y Ganther 1977). Solamente se produce una formación significativa de dimetilseleniuro a altas concentraciones de selenito y en condiciones anaeróbicas (Ganther 1966).

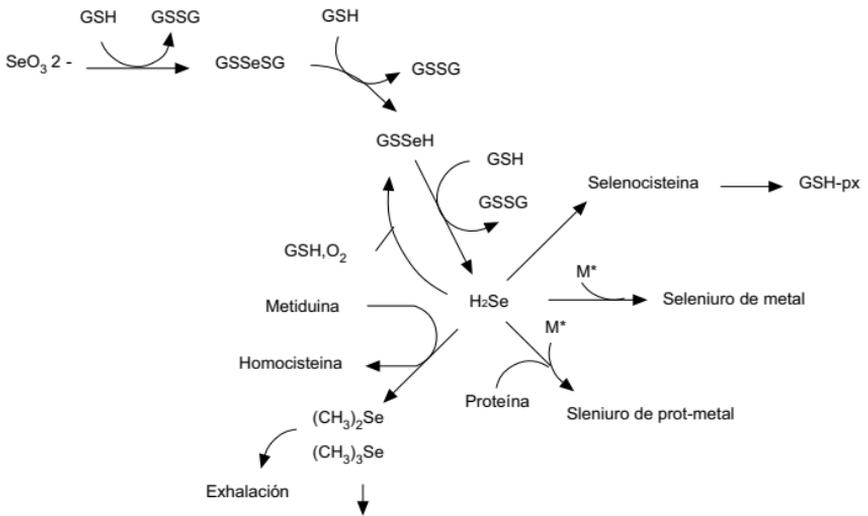


Fig. 1. Biotransformación de selenito a seleniuro y metabolitos metilados excretables e interacciones con oxígeno molecular y metales. Los enzimas o intermediarios implicados en la reducción del selenito y metilación han sido caracterizados por Ganther y colaboradores (ver texto). El ciclo red-ox producido por las reacciones del seleniuro con el oxígeno se han mostrado en la forma discutida por Anundi et al. (1984). También se han indicado tanto la incorporación dentro del GSH-px a través de selenocisteína como las interacciones de los metales pesados (M^+) (Hodberg y Alexander, 1986).

Excreción

Administrando por vía oral dosis marcadas de compuestos orgánicos e inorgánicos la excreción fue primordialmente por vía urinaria en personas voluntarias. No obstante, cuando se consume selenio, que de forma natural aparece en los alimentos, se excretaron proporciones aproximadamente iguales en orina y heces.

En el sudor se excretaba en muy pequeña cantidad y los estudios animales han demostrado que solamente se produce una excreción respiratoria significativa de compuestos volátiles de selenio en caso de exposición muy alta a selenio (OMS 1987).

El único metabolito identificado en el aliento es el dimetilseleniuro. Los compuestos que llevan selenio en la orina no han sido identificados, pero hay indicios de que incluyen selenio en los estados de oxidación más altos.

Se ha detectado ion trimetilselenio en orina (Nahapetian et al. 1984).

Existen varios estudios que indican la eliminación al menos bifásica del selenio corporal total en animales de experimentación.

Hay una fase inicial rápida con un tiempo medio de aproximadamente 3 días en las ratas (Ewan et al. 1967) y 1,2 días en perros (Weissman et al. 1983). Una segunda fase que no parece estar influenciada por la dosis de selenio; tiene un tiempo medio de aproximadamente 30-70 días en la mayoría de las especies (Weissman et al. 1983). En un estudio en perros sabuesos se calcularon también los tiempos medios en los órganos por separado, y sólo se observaron variaciones menores con respecto al tiempo medio total del cuerpo (Weissman et al. 1983).

En estudios con humanos, se pueden identificar tres fases de eliminación después de la administración de selenito.

El tiempo medio de la primera fase es de aproximadamente 1 día, la segunda de 8-20 días, y la tercera de 65-116 días (Bopp et al. 1982).

Indicadores biológicos

Indicadores de dosis interna

Se ha valorado la exposición interna humana a selenio y sus compuestos a través de la medida del selenio total en sangre, suero, plasma y orina. En el presente no es relevante en medicina laboral la determinación en cabello y uñas.

Concentraciones de selenio en sangre/plasma/suero

Las medidas más habituales de la exposición humana a selenio son el contenido de selenio de la sangre completa, suero o plasma. La fracción de sangre que se elige para el análisis depende de las circunstancias.

El plasma y el suero reflejan los cambios en la ingesta de selenio de manera más rápida que los eritrocitos. Puede ser posible utilizar los niveles de selenio en plasma para valorar la exposición a corto plazo y que el selenio de los eritrocitos y la sangre completa reflejen la exposición a largo plazo.

Esta asunción puede explicarse por el hecho de que el selenio está enlazado en los eritrocitos de manera estable y la vida media de los eritrocitos es de unos 120 días. Con excepción del selenito, que incrementa el selenio del plasma, las concentraciones en los eritrocitos se mantienen proporcionales a la ingesta diaria de selenio (Levander et al. 1983).

Magos y Berg en 1988 establecieron que con una dieta diaria estable el selenio está más concentrado en los eritrocitos que en la sangre.

En un estudio que cubría un amplio rango de concentraciones sanguíneas, la concentración de selenio en los eritrocitos daba una media de 1,3 y en plasma de 0,7 veces las concentraciones en sangre completa (SEM en cada caso era aproximadamente ± 1 0 por cien, $n = 272$) (Rea et al. 1979). Esta relación se toma a partir de bajas concentraciones sanguíneas por encima de 0,16 mg Se/ml de sangre. A concentraciones más altas, la capacidad de transporte del plasma llega a saturarse y los eritrocitos soportan todo el incremento (Figura 2) (Thomson y Robinson 1980).

Las concentraciones de selenio en sangre completa, suero y plasma obtenidas de sujetos no expuestos laboralmente se muestra en la tabla 2 y la 3. Los valores observaron una gran variación de un estudio a otro, dependiendo de la disponibilidad natural de selenio en el ambiente, de ciertas actividades humanas y de las diferentes técnicas analíticas. Pueden afectar a los niveles de selenio en sangre varios factores además de la ingesta de selenio, como el contenido de vitamina E de la dieta, o la exposición a mercurio inorgánico.

No se conocen datos sobre los niveles de selenio de la sangre para personas expuestas laboralmente a largo plazo (OMS 1987). Solamente existen estudios *ad hoc* de casos de accidentes industriales, que no son relevantes para el control biológico de trabajadores expuestos. Una intoxicación aguda fatal con ácido selénico mostró unos niveles de 18,4 $\mu\text{g Se/ml}$ en sangre y 2,11 $\mu\text{g/ml}$ en orina (Schellmann et al. 1986) y una intoxicación fatal con dióxido de selenio 38, $\mu\text{g Se/ml}$ en sangre (Köppel et al. 1986). Estos niveles de selenio estaban incrementados por un factor de 100-250 si se comparan con los normales.

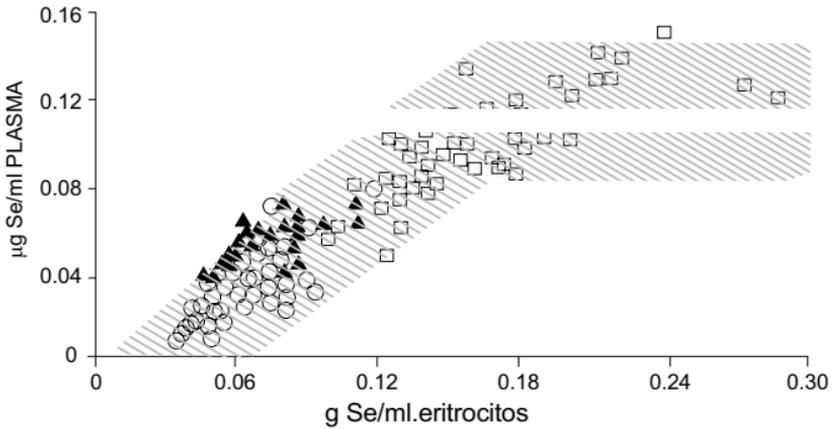


Fig. 2. Relación entre concentraciones de selenio en plasma y eritrocitos (de REA et al. 1979).

Las muestras de una población local baja en selenio están agrupadas dentro de una cohorte de pacientes de hospital (círculos) y donantes de sangre sanos (triángulos). Las muestras restantes (cuadros) son de visitantes con dietas más altas en selenio (Magos y Berg 1988).

Tabla 2- Concentraciones de selenio en suero sanguíneo ((g/ml) para personas no expuestas laboralmente (Jyengar 1985).

Regió/país	Sexo	n	Met.	Significación±DE	(Rango)	Referencia	
Europa							
Bélgica	M+F	36	NAA	130±20	(90-180)	Versieck et al. 1977	
Dinamarca		11	NAA	89±4	(67-111)	Damsgaard et al. 1973	
Finlandia	M+F	34	FLU	99-108	(rango de los valores medios)	Westermarck 1979,1983	
	M+F	67	FLU	42-66		Westermarck 1979,1983	
	M+F	48	ASS	62±7		(50-110)	Alfthan y Kumpulainen 1982 y Kumpulainen y Koivistoinen 1981
	M	528	ASS	63±20		Virtamo et al. 1985 (Este de Finlandia)	
	M	582	ASS	48±13		Virtamo et al. 1985 (Oeste de Finlandia)	
Alemania	M+F	184	NAA	90±16	(80-125)	Kasperek et al. 1972	
	M+F	25	NAA	102±9		Behne y Jürgensen 1978	
	M+F	42	ASS	74±17		Schaller et al. 1986	
	M+F	39	NAA	104±17		Das y Woittiez 1983	
Holanda		13	NAA	46±4	(40-70)	Rossi et al. 1978	
Noruega	M+F	281	NAA	110±16	(53-154)	Blekstad et al. 1983	
Suecia	M+F	31	NAA	78(Plasma)		Plantin et al 1981	
Reino Unido	M+F	300	ASS	136±20		Loyd et al. 1982	
		45	NAA	75±23	(43-135)	Dale 1983	

Tabla 2- Concentraciones de selenio en suero sanguíneo ((g/ml) para personas no expuestas laboralmente (Jyengar 1985).. (Continuación)

Región/país	Sexo	n	Met.	Significación±DE	(Rango)	Referencia
Europa						
Polonia	M+F	199	FLU	78±18		Wasowicz y Zachara 1987
América del Norte						
Canadá	M	15	FLU	143±16		Lelonde et al. 1982
U.S.A.	M+F	37	NAA	120±10		Sullivan et al. 1979
		17	NAA	120±10		Kentucky, McConnell et al. 1975
	M+F	60	NAA	80±108	(rango de los Valores medios)	Andrews et al. 1980
Australia y Nueva Zelanda						
Australia	F	36	NAA	40-103	(40-103)	Cumming 1983 Cumming et al. 1981
Nueva Zelanda	M+F	97	FLU			Rea et al. 1979

Tabla 3- Selenio en sangre completa (($\mu\text{g/l}$) de sujetos expuestos no laboralmente.

Región/país	Sexo	n	Met.	Media	Significación \pm DE	(Rango)	Referencia
Asia							
China	M+F	173	FLU		21 \pm 1. ^a		Región de Keshan, sujetos no afectados, no Zhu 1981 Otras regiones distintas de la región de Keshan, Zhu 1981
	M+F	111	FLU		95 \pm 9. ^a		
Oriente Medio							
Egipto		8	NAA	68		(54-79)	Maxia et al. 1972
Europa							
Bélgica	M+F	162	AAS		123 \pm 17	(82-178)	Neve et al. 1980 y verinden 1981, 1983
	M+F	31	AAS		130 \pm 19	(95-173)	
Finlandia	M+F	45	AAS		58 \pm 20		Tunmavuori y Pirinen 1983
	M+F	25	FLU		87 \pm 17		
Italia	M+F	47	NAA		90 \pm 30		Westtermarck 1979 Rossi et al. 1976 Clemente et al. 1977
	M+F	13	NAA		77 \pm 11	(34-166)	
Reino Unido	M+F	300	AAS		136 \pm 20		Lloid et al. 1982 Hamilton et al. 1972/73
	M+F	98	XRF		60 \pm 5. ^a		

Tabla 3- Selenio en sangre completa ($\mu\text{g/l}$) de sujetos expuestos no laboralmente. (Continuación)

Región/país	Sexo	n	Met.	Media	Significación \pm DE	(Rango)	Referencia
Yugoslavia	M+F	39	NAA		88 \pm 27	(30-160)	Byrne y Kosta 1988
América de Norte							
Canadá	M+F	250	NAA		180 \pm 40		Dickson y Tomlinson 1967
U.S.A.	M+F				120,162,34		Shamberger et al., 1979
	F	187	AAS	108	117		Creason et al. 1976
Australia y Nueva Zelanda							
Nueva Zelanda	M+F	104	FLU		59 \pm 16		Rea et al. 1979
	M+F		131	FLU		79 \pm 16	Kay y Knight 1979
a = error estándar							

Los niveles de selenio en sangre derivados del control biológico de la toxicidad del selenio en la dieta han sido resumidos por Högberg y Alexander 1986 (tabla 4).

Tabla 4. Ingesta estimada de selenio y niveles de selenio en sangre y orina de residentes que vivían en distintas áreas de China (Högberg y Alexander 1986). La tabla muestra significados y rangos (entre paréntesis). Adaptado de Yang et al. (1983).

Área	Ingesta diaria (mg)	Sangre ($\mu\text{g/ml}$)	Orina ($\mu\text{g/ml}$)
Área de alto nivel de selenio con seleniosis crónica	4.99 (3.20-6.69)	3.2 (1.3-7.5)	2.68 (0.88-6.63)
Área de alto nivel de selenio sin seleniosis	0.75 (0.24-1.51)	0.44 (0.35-0.58)	0.14 (0.04-0.33)
Área con nivel adecuado de selenio	0.116 (0.042-0.232)	0.095	0.026
Área con bajo nivel de selenio con enfermedad de Keshan	0.011 (0.003-0.022)	0.021	0.007

La concentración más baja de selenio en sangre completa descrita a partir de la población intoxicada en el país de Enshi (China) era de $1,3 \mu\text{g/ml}$ mientras que la concentración más alta en la población control próxima era de $0,58 \mu\text{g/ml}$. Considerando esta evidencia, más de $0,6 \mu\text{g/ml}$ puede interpretarse como un signo de sobre exposición (Magos y Berg 1988).

Selenio en Orina

La tabla 5 muestra las concentraciones de selenio en orina de personas no expuestas laboralmente. En buena parte, los niveles de orina normales no exceden $0,030 \mu\text{g/ml}$ (Robberecht y Deellstra 1984).

En poblaciones con ingestas de selenio bajas o moderadas la excreción diaria puede interpretarse como el equivalente a la mitad

aproximadamente de la ingesta diaria (Thomson y Robinson 1980). Esta relación cambia bajo otras condiciones, especialmente con ingestas más altas de selenio.

Los resultados de unos pocos estudios en humanos indican que la excreción urinaria de Se puede ser útil para valorar exposiciones muy recientes en la población general (p.e. dentro de las últimas 24 horas). Esto es debido a la breve vida media de la rápida fase inicial de aproximadamente 1 día (ver el capítulo de excreción).

La excreción de selenio en muestras de orina procedentes de diferentes áreas de China con altas ingestas de Se aparece en la tabla 4. La gente que consume alimentos ricos en Se y muestran signos de seleniosis tienen niveles significativos de 2,68 $\mu\text{g/ml}$. Se han asociado casos de seleniosis en Dakota del Sur con concentraciones de urinarias de selenio del orden de 0,3 $\mu\text{g/ml}$ (Lemly y Meryma 1941).

En consecuencia la producción en orina dentro del rango de 0,6 a 1,0 mg/día es un signo de sobreexposición (Magos y Berg 1988).

Esto corresponde a unas concentraciones de selenio de 0,4-0,7 $\mu\text{g/ml}$ en orina, considerando un volumen significativo diario de orina de 1,5 l.

No obstante, los niveles de selenio en el aire del lugar de trabajo han sido determinados en distintas instancias. Las medidas de Se en muestras de orina de personas expuestas laboralmente se han descrito solamente en unos pocos casos (OMS 1987). Los niveles en orina de trabajadores expuestos a 0,2-0,4 mg Se/m^3 (TLV=TWA= 0,2 mg/m^3) están normalmente por debajo de 0,1 (g/ml). A concentraciones tan altas como 3,6 mg/m^3 (compuestos inorgánicos de selenio) el nivel urinario promedio estaba entre 0,25-

0,45, $\mu\text{g}/\text{ml}$. Estos altos niveles normalmente van acompañados del olor a ajo del aliento (Glover 1967).

Glover en 1970 informó que valores en orina por debajo de 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ estaban acompañados invariablemente de niveles en la atmósfera de trabajo de menos de 0,1 mg/m^3 .

Se propuso que, si la concentración urinaria de selenio en trabajadores de un proceso particular está por encima de 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, deben tomarse medidas para la mejora de la higiene industrial del proceso (Glover 1983).

Tabla 5.- Concentraciones de selenio en orina ($\mu\text{g/lmi}$) para personas no expuestas laboralmente (Jyengar 1985).

Región/país	Sexo	n	Met.	Media	Significación \pm DE	(Rango)	Referencia
Asia							
Japón		9	NAA		160 \pm 149	44-479	Ishii et al. 1983
Europa							
Bélgica		3	NAA			20-184	Cornelis et al. 1978
Dinamarca		6	NAA		45	30-60	Heydom y Damsgaard 1979
Italia	M+F	47	NAA		20 \pm 13	3-80	Cigna Rossi et al. 1978
		12	NAA		7 \pm 1,3		Cigna Rossi et al. 1976
							6,2 $\mu\text{g}/24$ horas
Reino Unido	M+F	793	AAS		34 \pm 24	0-150	Glover 1967, 1956 al período 1958.
RFA	M+F	18	AAS		23,5	20-34	Schierling et al. 1982
	M+F		AAS			5-30	Oster et al. 1983,
							$\mu\text{g}/24$ horas
Polonia	M+F	62	FLU		11,4 \pm 4,9		Wasowicz y Zachara 1967, $\mu\text{g}/\text{g creat.}$
América del Norte							
Canadá		10	FLU		125 \pm 76		Lalonde et al. 1982
USA	M	12	FLU		54	26-71	Ganapathy et al. 1981
Australia y Nueva Zelanda							
Nueva Zelanda	M+F	56	FLU		13 \pm 1,5	4-21	Steward et al. 1978, Thomson 1973

Indicadores de efecto

Los efectos bioquímicos específicos del Se en humanos son desconocidos. Una disminución en la actividad de la glutatión peroxidasa Se-dependiente proporciona un indicador sensible de la disminución de Se, bastante antes del ataque de deficiencia de selenio. Este enzima no es adecuado para el control de la toxicidad.

Conclusión

Existen datos limitados para el control biológico en trabajadores expuestos laboralmente a selenio, especialmente en la exposición a largo plazo.

En el presente, solamente se puede inferir el potencial toxicológico del selenio para los seres humanos expuestos a selenio en el lugar de trabajo a partir de los estudios respiratorios llevados a cabo sobre animales de laboratorio y a partir de las intoxicaciones agudas accidentales. El diseño de muchos de los estudios animales y el indeterminado y breve nivel de exposición en las intoxicaciones agudas no permiten realizar una extrapolación para la exposición a largo plazo de selenio en el lugar de trabajo.

La importancia de la ingesta de selenio de la dieta para el ser humano en algunas áreas del mundo se refleja en numerosos estudios en la población general. Pero es también bastante difícil realizar una extrapolación para la exposición laboral a partir de estos estudios de población general. Dado que el selenio ingerido con la dieta puede tener características bastante diferentes del selenio encontrado bajo condiciones de exposición laboral. Tanto la forma física y química del selenio y sus compuestos como la ruta de ingesta es probable que sean bastante diferentes.

Además no existen estudios epidemiológicos de los efectos a largo plazo de la exposición industrial a selenio.

En estudios sobre la dieta, las medidas más utilizadas comúnmente de la ingesta humana de selenio son el contenido de selenio de sangre completa, suero o plasma.

La concentración de selenio total en sangre completa o plasma/suero proporciona la indicación más completa de ingesta alta o baja de selenio.

Los estudios de población general y unas pocas investigaciones sobre trabajadores expuestos a selenio mostraron que la excreción urinaria de selenio puede ser útil para valorar la exposición a selenio muy reciente.

Se propuso que, si las concentraciones de selenio en muestras de orina de trabajadores expuestos a selenio -que no consumían dietas ricas en selenio- está por encima de $0,1 \mu\text{g/ml}$, entonces deben tomarse acciones para mejorar la higiene industrial en el puesto de trabajo.

Se debe insistir en que el selenio urinario no puede utilizarse para controlar la exposición a compuestos de selenio tan peligrosos como el seleniuro de hidrógeno, oxidocloruro de selenio o ciertos compuestos de selenio inorgánicos, porque cuando se alcanzasen los valores de selenio en orina se habrían producido daños graves en los pulmones o la piel.

En el presente no se conoce si existe alguna correlación entre las concentraciones de selenio en muestras de sangre y de orina de trabajadores expuestos a selenio.

Necesidades de investigación

- Se debe valorar la relación externa/interna entre el ambiente y el control biológico en trabajadores expuestos a distintos tipos de compuestos inorgánicos selenio.

- Debe comprobarse la validez de la conversión de los compuestos de selenio en otros compuestos en los materiales biológicos.
- Deben llevarse a cabo investigaciones para la evaluación de los posibles efectos adversos precoces y la correlación con la exposición interna para la exposición por inhalación a largo plazo.
- Evaluación de la influencia de varios factores ambientales sobre los niveles de selenio en materiales biológicos de personas no expuestas laboralmente.
- Debe explorarse la posibilidad de obtener información detallada médico-laboral a partir de los análisis de selenio en el pelo.

Métodos analíticos

Las bajas concentraciones de selenio ($\mu\text{g/g}$) que normalmente se producen en las muestras biológicas y ambientales requieren técnicas analíticas sensibles y exactas. Pero la fiabilidad de la exposición estimada de selenio dependerá, no sólo de lo adecuado de la técnica, sino también de la fase preanalítica. Los compuestos de selenio volátiles se pierden durante el mantenimiento, secado o digestión de las muestras biológicas. Otros compuestos de selenio se pierden por adsorción; la pérdida puede ser minimizada tanto por elección del material que lo contenga (tal como el polietileno) como por estabilización (normalmente con ácido) (Olson et al. 1984).

Olson et al. (1984) listaron en una revisión reciente 21 métodos nuevos. Se han utilizado una gran variedad de técnicas analíticas tales como espectrofotometría, espectrofluorometría, espectrometría de absorción atómica (AAS), espectrometría de emisión atómica, espectrometría atómica de fluorescencia, diferentes técnicas

voltamétricas, espectrometría de masas, cromatografía de gases, fluorescencia de rayos X y análisis de activación por neutrones o protones. Normalmente son de uso corriente tres técnicas analíticas, tales como espectrofluorimetría, espectrometría de absorción atómica (AAS) y análisis de activación por neutrones.

Aparte del análisis por activación de neutrones, muchos métodos están basados en la digestión / separación con ácidos, previa a la determinación del contenido total de selenio en las muestras biológicas. El principal problema es prevenir las pérdidas de selenio.

Comercialmente se dispone de muestras de sangre completa, plasma y muestras de orina con valores asignados para el control de calidad.

Los ampliamente utilizados métodos espectrofluorométricos se basan en la extracción de Se (IV) con una orto-diamina aromática (p.e. 2,3-diaminonaftaleno) a partir de la muestra digerida.

El método es fiable y las concentraciones se pueden medir en el rango de ng/g. La formación de Se (IV) es crítica durante la descomposición de la muestra.

La activación de neutrones está basada en la medida directa de ^{77m}Se (vida media, 17,5 segundos) o ^{75}Se (vida media, 120,4 días). Estos últimos isótopos permiten la separación química después de la activación previa a la medida. El límite de detección está por debajo del rango de ng/g (RAPITS et al. 1983). La espectrometría de masas con dilución de isótopos es un método altamente exacto para la determinación de selenio.

La AAS es uno de los métodos mas ampliamente utilizados. La técnica del hidruro, que permite la generación de SeH_2 desde la muestra digerida, está bien establecida (Welz et al. 1987). La AAS electroquímica es un método altamente sensible, pero la volatili-

dad del selenio requiere estabilización durante la incineración para evitar pérdidas de selenio. Además, las interferencias químicas y espectrales de las matrices biológicas son problemas graves. No obstante, el suero o plasma puede determinarse después de la adición de modificadores de la matriz para la estabilización térmica. Las interferencias espectrales se eliminan utilizando la corrección del fondo basada en la de Zeeman, que permite la determinación de selenio en varias matrices biológicas.

La especiación de los compuestos de selenio podría ser útil en el seguimiento de las fuentes de exposición en la población general y la ruta metabólica del selenio en el cuerpo. La cromatografía de gases es la técnica de separación preferida (Cappon y Smith 1981). Este método es altamente sofisticado y está reservado para unos pocos laboratorios especializados. Los ampliamente utilizados métodos de absorción atómica no permiten la tipificación, debido a la digestión del material biológico para la técnica del hidruro o en el tubo de grafito. Deben comprobarse análogos a la determinación del arsénico en orina, si hay una posibilidad de diferenciación del arsénico orgánico o inorgánico, con la técnica del hidruro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alderman, L.C., Bergin, J.J. (1986) Hydrogen Selenide Poisoning: An illustrative Case with Review of the Literature. *Arch. Environ. Health* 41, 354
2. Anundi, J., Stabl, A., Hogrog., J. (1984) *Chem. Biol. Interact.* 50, 277
3. Bopp, B.A., Sonders, R.C., Kesterson, J.W. (1982) Metabolic fate of selected selenium compounds in laboratory animals and man. *J Drug Metabol. Rev.* 13, 271
4. Byrne, A.R., Kosta, L., Dermelj, M., Musek-Zuidavic, M. (1982) Aspects of some trace elements in milk. *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology*. Brätter P. and Schramel P. (eds.), De Gruyler, Berlín, 29
5. Coates, R.J, Weiss, N.S., Daling, J.R., Morris, J.S., Labbe, R.E (1988) Serum Levels of Selenium and Retinol and the Subsequent Risk of Cancer. *Amer. J. Epidemiol.* 128, 515
6. Cappon, C.J., Smith, J. (1981) Mercury and selenium content and chemical form in human and animal tissue. *J. Analyt. Toxicol.* 5, 90
7. Clemente, G.R, Rossi, C.L., Santaroni, G.P. (1976), Studies in the distribution and related health effects of the trace elements in Italy. *Trace Substances in Environmental Health*. XII Hamphill, D.D. (ed.)
8. Creason, J.R, Hammer, D.I., Colucci, A.V., Priester, L., Davis, J. (1976) Blood trace metals in military recruits. *Southern Med. J.* 69, 289

9. Dickson, R.C., Tomlinson, R.H. (1967) Se in blood and human tissues. *Clin. Chim. Acta* 16, 311
10. Dutkiweicz, T., Dutkiewicz, B., Balcerska, I. (1972) Dynamics of organ and tissue distribution of selenium after intragastric and dermal administration of sodium selenite. *Bromatol. Chem.*
11. Ewan, R.C., Pope, A.L., Baumann, C.A. (1967) Elimination of fixed selenium by the rat. *J. Nutr.* 91, 547
12. Ganther, HL (1966) *Biochemistry* 5, 1089.
13. Ganther, HE (1971) Reduction of the selenotrisulfide derivative of glutathione to a persulfide analog by glutathione reductase. *Biochemistry*, 10, 4089
14. Glover, J.R. (1967) Selenium in human urine: a tentative maximum allowable concentration for industrial and rural populations. *Ann. occup. Hyg.*, 10, 3
15. Glover, J.R. (1970) Selenium and its industrial toxicology. *Ind. Med. Surg.* 39, 50
16. Glover, J.R. (1983) Selenium and Compounds. *Encyclopedia of occupational health and safety*, 3rd ed. Int. Labour Office (ILO) Geneva, 2017
17. Griffilhs, N.M., Stewart, R.D.H., Robinson. M E (1976) The metabolism of ⁷⁵Seselenomethionine in four women. *Br. J. Nutr.* 35, 373
18. Groth, D.E., Stettler, L., Mae Kay, G. (1986) Interactions of mercury, cadmium, selenium, tellurium and beryllium, in: "Effects and pose-Response Relationships of Toxic

Metals", G. Nordberg, ed. Elsevier Publ, Amsterdam, 527

19. Hamilton, EL Miniski, M.I., Ciery, J.J. (1972/73) The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the U.K. *Sci. Total. Environ.* 1, 341
20. Högberg, J., Alexander, J. (1986) Selenium. Handbook on the Toxicology of Metals, 2nd edition L. Friberg, G.E Nordberg and V. Vouk, editors, Elsevier Science Publishers B.V., 2, 482
21. Hsieh, H.S., Ganther, H.E. (1975) *Biochemistry*, 14, 1632
22. Hsieh, H.S., Ganther, H.E. (1977) *Biochim. Biophys. Acta* 497, 205
23. Janghorbani, M., Kaper, L.J., Young, V.R. (1984) Dynamics of selenita metabolism of young meo: studies with stable isotope tracer method, *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 208
24. Kay, R.G., Knight, G.S. (1979) Blood Se values in an adult Auckland population group. *New Zealand Med. J.* 90,11
25. Köppel, C., Baudisch, H., Beyer, K. -H., Köppel, I., Schneider, V. (1986) Fatal Poisoning with Selenium Dioxide. *Clin. Toxicol.* 24, 21
26. Lemiey, R.E., Merryman, M R (1941) Selenium poisoning in the human, *Lancet*, 61, 435

27. Levander, O.A. (1976a) Selected aspects of the comparative metabolism and biochemistry to selenium and sulfur. In: Prasad, A.S., ed. Trace elements in human health and disease, Vol. 2, Essential and toxic elements, New York, Academic Press 135
28. Levander, O.A., Alfthan, G. Arvilommi, H., Gref, C.G., Huttunen, J.K, Kataja, M., Koivistoinen, R, Pikkarainen, J. (1983) Bioavailability of selenium to Finnish men as assessed by platelet glutathione peroxidase activity and other blood parameters. *Am. J. clin. Nutr.*, 37, 887
29. Levander, O.A., Morris (1984) Dietary selenium levels needed to maintain balance in North American adults consuming self-selected diets. *Am. J. clin. Nutr.*, 39, 809
30. Lloyd, B., Holt, T., Delves, H.T. (1982) Determination of Se in biological samples by hydride generation and AAS *Analyst* 107, 927
31. Magos, L., Berg, G.G. (1988) Selenium, In: *Biological Monitoring of Toxic Metals* (Ed. Th.W. Clarkson, L. Friberg, G.E Norberg, P.R. Sager), Plenum Press, New York, 383
32. Maxia, V., Meloni, S. Rollier, M.A., Brandone, A., Patwardnan, N., Waslien, C.I., Shamiel, S. (1972) Se and Crassay in Egyptian foods and in blood of Egyptian children by M. IAEA Symp. on Nuclear Activation in the Life Sciences, Bled, 527
33. Medinsky, M.A., Cuddihy, R.G., McClellan, R.O. (1981 a) *J. Toxicol. Environ. Health* 8,917
34. Medinsky, M.A., Cuddihy, R.G., Griffith, W.C., Weissman, S.H., McClellan, R.O. (1985) Projected uptake and

toxicity of selenium compounds from the environment, Environ, Res, 365, 181

35. Millar, K.R., Gardiner, M.A., Sheppard, A.D. (1973) A comparison of the metabolism of intravenously injected sodium selenite, sodium selenate, and selenomethionine in rats. N.Z.J agric. Res, 16, 115
36. Nabapetian, A.T, Janghorbani, M., Young, V.R. (1983) J. Nutr. 113, 401
37. Nakamuro, K., Sayato, Y., Ose, Y (1977) Toxicol. Appl. Pharmacol., 39, 521
38. Neve, J., Molle, J. (1980) Critical study of some wet digestion methods for decomposition of biological materials for determination of total Se and Se (VI). Microchim. Acta 1, 259
39. Nomura, A., Heilbrun; L.K., Morris, J.S., Stemmermann, G.N. (1987) Serum Selenium and the Risk of Cancer, by Specific Sites: Case-Control Analysis of Prospective Data. JNCI 79,103
40. Olson, O.E., Hildebrand, D.C., Matthews, D.P. (1984) Selenium In: Hazardous Metals in Human Toxicology, Part B, A. Vercruysee, ed. Elsevier, Amsterdam, 307
41. Palmer, I.S., Gunsalus, R.R, Halverson, AN, Olson, O.E. (1970) Trimethylselenonium ion as a general excretory product from selenium metabolism in the rat. Biochim. BiopLys. Acta. 208, 260
42. Raptis, S.E., Kaiser, G., Tolg, G. (1983) Fresenius Z. Anal. Chem. 316,105

43. Rea, H.M., Thomson, C.D., Campbell, D.R., Robinson, M.F. (1979) Relation between erythrocyte selenium concentrations and glutathione peroxidase (EC 1.11.1. 9) activities of New Zealand residents and visitors to New Zealand. *Brit. J. Nutr.* 42, 201
44. Rhoads, K., Sanders, CL (1985) Lung clearance, translocation and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, Selenium, vanadium, and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environ. Res.*, 36,359
45. Robberecht, H., Deelstra, H.A. (1984) Selenium in human urine: concentration levels and clinical implications, *Clin. Chim. Acta*, 136, 107
46. Robinson, M.F (1976) *J. Hum. Nutr.* 30, 79
47. Rossi, C., Clemente, G.F. (1976) Hg and Se distribution in a defined area and in its population. *Arch. Environ. Health* 31, 160 Sandholm, M. (1973) *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 33,1
48. Schelimann, B., Raithel, H.J., Schaller, K.H Acute fatal selenium poisoning. *Arch. Toxicol.* 59, 61
49. Shamberger, R.J., Willis, C.E., McCormack, L.J. (1979) Selenium and heart disease. I. Blood selenium and heart mortality in 19 states. In: Hemphill, D.D. ed. *Trace substances in environmental health*, Columbia, Missouri, University of Missouri, 59
50. Thomson, C.D., Stewart, R.D.H. (1974) The metabolism of ⁷⁵Se selenite in young women. *Br. J. Nutr.* 32, 47

51. Thomson, C.D., Burton, CE, Robinson, M.E (1978) On supplementing the selenium intake of New Zealanders. I. Short experiments with large doses of selenite or selenomethionine Br. J. Nutr. 39, 579
52. Thomson, C.D., Robinson, M.E (1980) Selenium in human health with emphasis on those aspects peculiar to New Zealand. Am. J. clin. Nutr. 33, 303
53. Thomson, C.D., Ong, L.K., Robinson, M.E (1985) Effect of supplementation with high selenium wheat bread on selenium, glutathione peroxidase and related enzymes in blood components of New Zealand residents. Am. J. clin. Nutr, 41, 1015
54. Tummavuori, J., Pirinen, A. (1983) Personal communication. Jyväskylä, Finland, (through Lakoma 1983)
55. U.S. Bureau of Mines (1983) Minerals Yearbook, 1983, U.S. Bureau of Mines, Department of the Interior, Washington, D.C.
56. Verlinden, M. (1981) PhD thesis. University of Antwerp, Belgium
57. Verlinden, M., Van Sprundel, M., Van der Auwera, Eylenebosch, W.J. (1983) The Se status of Belgian population groups 1. Adults.
58. Weissman, S.H., Cuddihy, R.G., Medinsky, M.A. (1983) Absorption, distribution, and retention of inhaled selenium dioxide and selenium metal aerosols in Beagle dogs. Toxicol. appl. Pharmacol. 67, 331

59. Welz, B., Wolynetz, M.S., Verlinden, M. (1987) Interlaboratory trial on the determination of selenium in lyophilized human serum, blood and urine using hydride generation atomic absorption spectrometry. *Pure & Appl. Chem.* 59, 927
60. Westermarck, T. (1979) Studies on Se status in the Finnish Republic. Thesis, University of Helsinki, Helsinki.
61. World Health Organization (1987) Selenium. *Environmental Health Criteria* 58, IPCS, Geneva
62. Yang, G., Wang, S., Zhou, R., Sun, S. (1983) Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 37, 872
63. Iyengar, G.V. (1985) Concentrations of 15 Trace Elements in Some Selected Adult Human Tissues and Body Fluids of Clinical Interest from Several Countries, Kernforschungsanlage Julich, Jül - 1974, Feb. 1985
64. Zhu, L. (1981) Keshan Disease, *Proc. Trace Elements in Man And Animals-4*. Perth, 514

European Communities - Commission

EUR 12174-Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals

L. Alessio, A. Berlin, M. Boni, R. Roi

Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities

1989 - XII, 96 pp.-21.0 x 29.7 cm

Series: Industrial health and safety

EN

The sixth volume of the series on Human Biological Monitoring yearly published by the Commission of the European Communities (DG V.E.-Luxembourg and JRCIspra) contain monographs on ETHYL/METHYL/ SOPROPUBENZEN E BERYLLIUM, CARBON MONOXIDE, SELENIUM, ANAESTHETIC GASES. For each noxious agent included in the mono graph the hazard evaluation takes into account the following parameters:

- 1) Concentration of the substance in various biological media,
- 2) concentration of its metabolites in the same media
- 3) determination of the adverse biological changes as a result of the reaction of the organism to the exposure.

For each substance the review includes information on chemical identification, summary of the effects on human health (including metabolism), available biological indicators (o dose and/or effecis), recommended analytical methods references. With the present volume 34 toxic single substances or groups widely used in industry and been covered.

