



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

**Endrin**

N.J. van Sittert y W.F.Tordoir



**GENERALITAT VALENCIANA**  
**CONSELLERIA DE SANITAT**

# SERIE EINES DE SALUT I TREBALL

## TÍTULOS PUBLICADOS

1. Normativa básica sobre los Servicios Médicos de Empresa, 1.<sup>a</sup> Ed., 1991; 2.<sup>a</sup> Ed., 1993.
2. Sida y puesto de trabajo, 1.<sup>a</sup> Ed., 1991; 2.<sup>a</sup> Ed., 1992; 3.<sup>a</sup> Ed., 1993.
3. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (I). 1.<sup>a</sup> Ed., 1992; 2.<sup>a</sup> Ed., 1994.
4. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (II) 1.<sup>a</sup> Ed., 1992; 2.<sup>a</sup> Ed., 1994.
5. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Benceno (EUR 8476 EN)**.
6. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Cadmio (EUR 8476 EN)**.
7. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Disolventes hidrocarburos Clorados (EUR 8476 EN)**.
8. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Plomo (EUR 8476 EN)**.
9. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Manganeso (EUR 8476 EN)**.
10. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Titanio (EUR 8476 EN)**.
11. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Tolueno (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: **Compuesto alquílicos de Plomo (EUR 10704 EN)**.

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

**Endrin**

Título original de la obra completa: **Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals  
EUR 11135 EN**

Autores: N. J. van Sittert y W. F. Tordoir

Junta editorial: L. Alessio, A. Berlin, R. Roi,  
M. Boni

Comanditario: Comisión de las Comunidades Europeas

Editor: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas

© ECSC - EEC - EAEC, Bruselas Luxemburgo, 1987

ADVERTENCIA: Ni la Comisión de las Comunidades Europeas, ni ninguna persona que actúe en nombre de la Comisión, se responsabiliza del uso que pueda hacerse de esta información

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

Depósito Legal: V-3704-1994  
Realiza: Edicions Vicent Llorens  
Imprime: Signo Gráfico, S.L.  
Diseño Gráfico: Antonio Solaz

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| Presentación .....                                       | 6  |
| Resumen .....  | 8  |
| Endrin .....   | 10 |
| ● Introducción .....                                     | 11 |
| Efectos en los humanos .....                             | 12 |
| Metabolismo .....  | 14 |
| ● Absorción .....  | 14 |
| ● Distribución .....                                     | 14 |
| ● Biotransformación .....                                | 16 |
| ● Eliminación .....                                      | 18 |
| Indicadores biológicos .....                             | 18 |
| ● Indicadores de exposición .....                        | 18 |
| ● Concentración urinaria del anti-12-hidroxiendrin ..... | 19 |
| ● Concentración de endrin en sangre o suero .....        | 20 |
| Indicadores de efecto .....                              | 24 |
| ● Electroencefalografía .....                            | 24 |
| ● Inducción enzimática .....                             | 24 |
| Conclusiones .....                                       | 26 |
| Investigaciones necesarias .....                         | 29 |
| Referencias .....  | 31 |

Presentación

Tras la traducción de la obra **Control biológico de una serie de compuestos químicos Industriales**, y continuando con la difusión de materiales de apoyo a los profesionales de la prevención en el medio laboral, la Conselleria de Sanitat i Consum de la Generalitat Valenciana, a través de la Direcció General de Salut Pública, edita **Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos Industriales**, traducción de la obra en inglés **Biological Indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals (EUR 11135 EN)** publicada por la Oficina para las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas.

Como en el caso anterior, la obra se ha dividido en folletos, correspondientes cada uno de ellos a un capítulo del trabajo original.





El endrin tiene un orden elevado de toxicidad aguda oral y percutánea en los mamíferos. Los estudios en las especies de experimentación y la experiencia de los trabajadores expuestos laboralmente, han mostrado que el sistema nervioso central es el órgano crítico. Se han citado intoxicaciones convulsivas por la sobreexposición aguda a endrin en trabajadores en la fabricación y formulación.

No se han citado casos de intoxicación después de sobreexposiciones cortas a concentraciones de endrin en, sangre inferiores a 50-100 ng/mL, siempre que las muestras se tomen inmediatamente después del final de la exposición.

Como el endrin se metaboliza rápidamente en los humanos, la determinación de la concentración urinaria del metabolito principal, anti-12-hidroxiendrin, es más útil para medir la absorción del endrin en el organismo de los trabajadores expuestos laboralmente, que la determinación de la concentración de éste en sangre o suero.

Se ha demostrado la inducción enzimática hepática en los trabajadores en la fabricación, en la formulación y en los fumigadores expuestos repetidamente a endrin. Este efecto es reversible después de un período de no exposición.

Se ha demostrado que la inducción enzimática hepática no ocurre por debajo de una concentración urinaria de 130 mg de anti-12-hidroxiendrin por gramo de creatinina.

## Abreviaturas

ALAT    aspartato aminotransferasa

ASAT    alanina aminotransferasa

LDH    lactato deshidrogenasa

Endrin

# Endrin

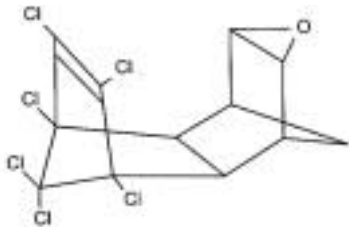
## Introducción

Endrin es el nombre común de un insecticida perteneciente al grupo de los compuestos clorados de ciclodieno, utilizado principalmente en el control de las larvas lepidópteras del algodón. El endrin es el estereo isómero endo-endo del dieldrin, pero a diferencia de éste, se metaboliza y excreta rápidamente en los mamíferos, incluido el hombre.

La aplicación del endrin en una variedad de cultivos no deja residuos en los alimentos y por lo tanto la oportunidad de acumulación en los mamíferos o en el hombre es baja (Donoso et al., 1979). Por lo tanto, la exposición humana a endrin se restringe a los expuestos laboralmente durante la fabricación, formulación y proceso de reenvasado y en la aplicación a los cultivos. La exposición dérmica es la más importante (Kummer y van Sittert, 1986).

Nombre químico: (1R,4S,4aS,5S,7R,8R,8aR)-1,2,3,4,10,10-hexa-cloro-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-6,7-epoxi-1,4;5,8-dimetanonaftaleno

Estructura química:



Fórmula molecular:  $C_{12}H_8Cl_6O$

Masa molecular relativa: 381.

Forma física: sólido marrón claro.

Pureza: 92%.

Presión de vapor:  $3,6 \times 10^{-4} \text{ N/m}^2$  a  $25.^\circ \text{ C}$ .  
 ( $2,7 \times 10^{-7} \text{ mmHg}$  a  $25.^\circ \text{ C}$ ).

Densidad: 1,64 g/ml a  $20.^\circ \text{ C}$ .

Solubilidad: Moderadamente soluble en acetona y benceno, escasamente soluble en alcoholes e hidrocarburos del petróleo, prácticamente insoluble en agua.

## **ECTOS EN LOS HUMANOS**

El endrin tiene un orden elevado de toxicidad aguda oral y percutánea en los mamíferos. El valor de la  $DL_{50}$  para ambas vías en la rata macho es de 18 mg/kg (Gaines, 1960).

Los efectos agudos recaen sobre el sistema nervioso central. Se han dado casos de intoxicación accidental, a veces letal, por ingestión de harina o azúcar contaminadas con endrin (Davies y Lewis, 1956; Coble et al., 1967; Weeks, 1967; Curley et al., 1970; Anon, 1985) y por ingestión accidental o intencionada de formulaciones a base de endrin (Jacobziner y Raybin, 1959; Reddy et al., 1966; Karplus, 1971).

Karplus (1971) estimó la dosis letal en el hombre en aproximadamente 10 mg/kg.

En los casos de intoxicación leve, los afectados se quejaban de desvanecimiento, flojedad en las piernas, malestar abdominal y náuseas, generalmente sin vómitos.

Las intoxicaciones agudas severas se manifestaban por convulsiones agudas epileptiformes, generalmente sin signos de pródromo o síntomas. No se han observado en los supervivientes efectos neurológicos posteriores, excepto anomalías temporales electroencefalográficas (Weeks, 1967). En siete casos de intoxicación convulsiva, citados en trabajadores en la fabricación y formulación de endrin, la recuperación del perfil electroencefalográfico anormal al estado original se dió en pocos meses. Las siete intoxicaciones se debieron a la sobreexposición en corto tiempo a endrin, teniendo lugar en los dos primeros años de trabajo (Jager, 1970). Los trabajadores de esta planta, expuestos a endrin e insecticidas afines, habían sido examinados médicamente desde el comienzo de la fabricación del endrin (Hoogendam et al., 1962 y 1965; Jager, 1970; Versteeg y Jager, 1973). Las determinaciones físicas comunes, neurológicas, clínicas y hematológicas, incluyendo ALAT, ASAT, LDH, fosfatasa alcalina, proteínas séricas totales y el espectro de proteínas en suero, no revelaron efectos adversos atribuibles a la exposición a endrin. La relación de absentismo por enfermedad o accidentes y la pauta de enfermedades, no fueron diferentes a las de los operarios que trabajaban en otras plantas químicas.

Se ha demostrado la inducción enzimática microsomal hepática en los trabajadores en la fabricación y formulación y en los fumigadores expuestos repetidamente a endrin (Jager, 1970; Hunter et al., 1972; Ottevanger y van Sittert, 1979; Kummer y van Sittert, 1986). Ottevanger y van Sittert (1979) mostraron que este efecto es reversible.

En la Tabla I, se da la relación entre la duración de la exposición y la concentración del metabolito urinario del endrin, anti-12-hidroxiendrin, en trabajadores expuestos laboralmente.

Numerosos estudios en personas expuestas laboralmente no muestran ninguna indicación de riesgo cancerígeno (Jager, 1970;

Wang y McMahon, 1979; Ditraglia et al., 1981 y Ribbens, 1985). Sin embargo, en los trabajadores estudiados expuestos principalmente a endrin, no se les separó de los que fundamentalmente estaban expuestos a otros insecticidas clorados como el aldrin, dieldrin y heptacloro.

## **METABOLISMO**

No se han llevado a cabo estudios en voluntarios en condiciones controladas, para definir las dosis oral o dérmica en relación con los parámetros a utilizar en el control biológico. Se ha obtenido alguna información del metabolismo del endrin en el hombre a través de los trabajadores expuestos laboralmente (Jager, 1970; Ottevanger y van Sittert, 1979; Baldwin y Hutson, 1980; Kummer y van Sittert, 1986).

El metabolismo del endrin se ha estudiado ampliamente en varias especies animales como por ejemplo ratas, conejos, ratones, perros y vacas.

### **Absorción**

Los estudios en los animales de experimentación mostraron que el endrin se absorbe rápidamente en la sangre procedente del tracto gastrointestinal, a través de la piel y por la inhalación de los vapores (Hine et al., 1954; Treon et al., 1955).

### **Distribución**

En una experiencia llevada a cabo con perros alimentados con una dieta que contenía endrin, a una concentración de 0,1 mg/kg de peso corporal, durante 128 días, se determinó la concentración de endrin en sangre a intervalos semanales y, aunque había fluctuaciones, no se encontró un aumento significativo después de la primera semana. La concentración de endrin en sangre en el estado

**Tabla I:** Concentración urinaria de anti-12-hidroxiendrin en “trabajadores sanos” laboralmente expuestos.

| Año  | N.º de sujetos     | anti-12-OH endrin Urinario (mg/L o mg/g creatinina) |       |       | Endrin en sangre (ng/mL) | Referencia                    |
|------|--------------------|---|-------|-------|--------------------------|-------------------------------|
|      |                    | media   | mín.  | máx.  |                          |                               |
| 1973 | 7 <sup>(1)</sup>   | 0,062 <sup>(2)</sup>                                | 0,013 | 0,14  | <2                       | Baldwin y Hutson              |
| 1976 | 12 <sup>(1a)</sup> | 0,064 <sup>(2)</sup>                                | 0,016 | 0,118 | <5                       | Otlevenger y Van Sitter, 1979 |
|      | 12 <sup>(1b)</sup> | 0,164 <sup>(2)</sup>                                | 0,025 | 0,325 | <5                       | Otlevenger y Van Sitter, 1979 |
|      | 12 <sup>(1c)</sup> | 0,063 <sup>(2)</sup>                                | 0,018 | 0,181 | <5                       | Otlevenger y Van Sitter, 1979 |
| 1983 | 6 <sup>(2a)</sup>  | 0,06 <sup>(2)</sup>                                 | 0,001 | 0,12  | -                        | Kummer y Van Sitter, 1986     |
|      | 22 <sup>(2b)</sup> | 0,25 <sup>(2)</sup>                                 | 0,03  | 0,59  | -                        | Kummer y Van Sitter, 1986     |
|      | 10 <sup>(2c)</sup> | 0,55 <sup>(2)</sup>                                 | 0,21  | 1,4   | -                        | Kummer y Van Sitter, 1986     |

1) Trabajadores en la fabricación de endrin y formulaciones.

1a) Muestras de orina tomadas 6 semanas después de parada la planta para mantenimiento.

1b) Muestras de orina tomadas a los 7 días de producción/formulación.

1c) Muestras de orina tomadas después de 3 días sin exposición a endrin.

2) Fumigador que aplicó una formulación de metil paration/endrin/DDT con un equipo de volumen ultra bajo.

2a) Supervisores de los fumigadores.

2b) Fumigador después de su 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> aplicación.

2c) Fumigador después de su 3.<sup>a</sup> aplicación.

3) Concentraciones expresadas en mg/L.

Las muestras de orina se tomaron 20 h. después de la aplicación.

4) Concentraciones expresadas en mg/g creatinina.

La duración de una aplicación fue de 5h. aproximadamente.

estacionario fue de 4 ng/mL. La concentración más elevada estaba en el tejido adiposo (Richardson et al., 1967).

En vacas lactantes con una dieta conteniendo una concentración de 0,1 ppm de endrin, durante 21 días, la concentración de este compuesto en sangre de 0,7 ng/mL, en el estado estacionario, se alcanzó aproximadamente en una semana después de iniciar el tratamiento, Como en los perros, la concentración más elevada de endrin estaba en el tejido adiposo (Baldwin et al., 1976).

En los trabajadores en la fabricación y formulación, expuestos a endrin durante 19 años, la concentración de éste en sangre estuvo siempre por debajo del límite de detección de 3 ng/mL (Hayes y Curley, 1968) ó 10 ó 5 ng/mL (Jager, 1970). Concentraciones detectables de endrin en sangre sólo se han encontrado en individuos con signos recientes de intoxicación (Jager, 1970). Estos resultados indican que el endrin se biotransforma rápidamente en el organismo humano.

## **Biotransformación**

La biotransformación del endrin en dos metabolitos polares tiene lugar en el hígado. El metabolismo entre las especies animales es muy similar. En general no hay diferencias cualitativas o cuantitativas importantes en los metabolitos excretados. Existen variaciones en las vías de excreción entre las diferentes especies, excretándose los metabolitos principalmente en la bilis y heces de la rata, mientras que en el conejo y en la vaca la excreción urinaria es la más importante.

El metabolito principal es el anti-12-hidroxiendrin (Fig. 1,III) que se excreta parcialmente conjugado como sulfato y glucuronido. Se han citado otros cuatro metabolitos, pero las concentraciones de estos son generalmente pequeñas en comparación con la del anti-12-hidroxiendrin y sus productos conjugados. Los otros cuatro metabolitos son: sin-12-hidroxiendrin (Fig. 1,II), 3hidroxiendrin (Fig.





1,IV), 12-cetoendrin (Fig. 1,V) y el trans-4,5-dihidroisoendrin-4,5-diol (Fig. 1,VI). Cada uno de los hidroxí compuestos también se excretan parcialmente conjugados como sulfato o glucurónido en la orina de los animales (Bedford et al., 1975; Hutson et al., 1975).

En los trabajadores expuestos laboralmente en la fabricación y formulación, se ha detectado el glucuronido del anti-12-hidroxiendrin en concentraciones de hasta 0,14 mg/mL en la orina, no detectándose el endrin o su metabolito principal en sangre (límite de detección 2 ng/mL). El endrin y el anti-12-hidroxiendrin se encontraron en las heces (Baidwin y Hutson, 1980).

## **Eliminación**

Cuando cesa la absorción de endrin éste se elimina de forma exponencial del tejido adiposo y de la sangre en las ratas (Klein et al., 1968; Korte et al., 1970).

Se ha estimado que la vida media del endrin en sangre en los humanos es de 24 horas (Jager, 1970). Asumiendo para la eliminación una cinética de primer orden, la vida media para la excreción urinaria del anti-12-hidroxiendrin se ha calculado ser de 55-75 horas (van Sittert, 1985).

## **INDICADORES BIOLÓGICOS**

### **Indicadores de exposición**

Como el endrin se metaboliza rápidamente en los humanos, la determinación de la concentración de endrin (o sus metabolitos) en sangre, solamente es útil en los casos de sobreexposiciones cortas, permitiendo valorar si hay o no riesgo de intoxicación.

En otros casos, la determinación de la concentración urinaria del metabolito anti-12-hidroxiendrin es más relevante para medir

la absorción del endrin en el organismo (Ottevanger y van Sittert, 1979; Baldwin y Hutson, 1980).

Como el método analítico para determinar la concentración urinaria del anti-12-hidroxiendrin no ha estado disponible hasta hace poco tiempo, la mayoría de los datos del control biológico en los trabajadores laboralmente expuestos a endrin se han obtenido determinando el endrin en sangre.

En la población general también se han determinado las concentraciones de endrin en el tejido adiposo.

## **Concentración urinaria del anti-12-hidroxiendrin**

### *Trabajadores laboralmente expuestos*

En la Tabla I, se dan las concentraciones del anti-12-hidroxiendrin en la orina de “trabajadores sanos” expuestos laboralmente a endrin durante las actividades de fabricación, formulación y fumigación. Estos “trabajadores sanos” eran hombres entre 18 y 60 años de edad, sin dolencias o signos clínicos atribuibles a la exposición.

Las concentraciones urinarias más elevadas, se encontraron en las muestras de los fumigadores después de aplicaciones repetidas de una formulación conteniendo metilparation, endrin y DDT, en la fumigación de volúmenes ultra pequeños al algodón. Las muestras se tomaron a las 20 horas después de finalizar la aplicación. La formulación tenía que aplicarse tres veces por estación a intervalos quincenales. El tiempo necesario para una aplicación fue aproximadamente de 5 horas.

Las concentraciones más elevadas de anti-12-hidroxiendrin estaban en 10 fumigadores después de su tercera aplicación, sugiriendo que el endrin se acumulaba (Kummer y van Sittert, 1986).

Los trabajadores de una planta de fabricación de endrin mostraron concentraciones urinarias más bajas. La concentración máxima de 0,14 mg/L se cita en un estudio llevado a cabo en 1973 (Baldwin y Hutson, 1980). En otro estudio de 1976, se dan concentraciones de hasta 0,325 mg/g de creatinina en las muestras de orina tomadas a los 7 días de la producción y formulación. Después de 3 días sin exposición el anti-12-hidroxiendrin se eliminó del organismo con una vida media entre 55 y 75 horas (Ottevanger y van Sittert, 1979; van Sittert, 1985).

## **Concentración de endrin en sangre o suero**

### *Intoxicaciones humanas*

En la Tabla II, se dan las concentraciones de endrin en sangre o suero de 18 personas expuestas a endrin por contaminación accidental de los alimentos y de una persona expuesta en una planta de formulación de endrin. Todos los sujetos mostraron síntomas clínicos con recuperación entre las 24-48 horas después de la exposición.

El único estudio en el que se determinó endrin en sangre fue en un trabajador laboralmente expuesto en la formulación, utilizando polvo de endrin grado técnico sin llevar máscara de polvo. A las 4 horas de comenzar el trabajo tuvo convulsiones de las que se recuperó completamente con tratamiento médico al día siguiente (Jager, 1970).

Las concentraciones de endrin en suero, recogidas en la Tabla II, de sujetos después de haber tomado alimentos contaminados, son generalmente más bajas que las concentraciones en sangre de los formuladores. Esto puede deberse, en parte, al hecho de que las muestras de sangre se tomaron mucho más tarde después de la ingestión. Además, las concentraciones de endrin en sangre y suero

**Tabla II:** Concentración de endrin en sangre o suero en sujetos con síntomas clínicos.

| N.º de personas | Tiempo de muestreo y síntomas clínicos              | Endrin en sangre o suero (ng/mL)    | Referencia          |
|-----------------|---|-------------------------------------|---------------------|
| 1*              | 30 minutos después de la convulsión                 | 53 (S)                              | Coble et al., 1967  |
|                 | 20 horas después de la convulsión                   | 38 (S)                              |                     |
|                 | 30 horas después de la convulsión                   | 21 (S)                              |                     |
| 1*              | 8 1/2 horas después de la convulsión                | 4 (S)                               | Coble et al., 1967  |
| 1*              | 19 horas después de la convulsión                   | 3 (B)                               | Coble et al., 1967  |
| 3*              | En el día que comenzaron los síntomas ***           | 8, 11 y 27 (S)<br>media 17 (S)      | Curley et al., 1970 |
| 12*             | Sin especificar después de ocurrir las convulsiones | mediana 1<br>mínimo 1<br>máximo 254 | Anon, 1985          |
| 1**             | Inmediatamente después de las convulsiones          | 80 (B)                              | Jager, 1970         |
|                 | 24 horas después de las convulsiones                | 20                                  |                     |
|                 | 5 días después de las convulsiones                  | < 5                                 |                     |

S = muestras de suero

B = muestras de sangre total

\* Contaminación accidental con los alimentos

\*\* Trabajador en la formulación de endrin

\*\*\* No se especificaron los síntomas

no pueden compararse puesto que se desconoce la relación entre ellas.

### *“Trabajadores sanos” laboralmente expuestos*

No pudo detectarse endrin en el plasma de 49 hombres que estuvieron trabajando por un período de 1-19 años (media 12 años) en una planta que, entre otros plaguicidas, fabricaban aldrin, dieldrin y endrin. El límite de detección del endrin en plasma fue de 3ng/mL (Hayes y Curley, 1968).

Los trabajadores de una planta holandesa de fabricación de aldrin, dieldrin y endrin siempre mostraron concentraciones de endrin en sangre por debajo del límite de detección de 10 ng/mL (antes de 1969) ó 5 ng/mL (Jager, 1970; Ottevanger y van Sittert, 1979), excepto en dos casos de sobreexposición en un tiempo corto.

Un formulador (caso 1) y un operario (caso 2) fueron accidentalmente salpicados con un concentrado de endrin al 20% para emulsificar, que se les eliminó con agua en 10 minutos. Ninguno desarrolló signos o síntomas de intoxicación (Jager, 1970). En la Tabla III se dan las concentraciones de endrin en sangre de estas dos personas.

### *Personas de la población general*

No se detectó endrin en la sangre de 4.000 individuos examinados entre 1976 y 1980 (EPA, 1983). No se especificó el límite de detección, pero probablemente fuese inferior a 1 ng/mL.

**Tabla III:** Concentración de endrin en sangre en “trabajadores sanos” después de un corto período de sobreexposición a endrin (Jager, 1970)

| Caso | Tiempo de la 1.ª muestra            | Endrin en sangre (ng/ml) |               |               |               |                |
|------|-------------------------------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
|      |                                     | 1.ª muestra              | 12 h. después | 24 h. después | 38 h. después | 5 días después |
| 1    | una hora después de la exposición   | 90                       |               |               |               | < 5            |
| 2    | 40 minutos después de la exposición | 27                       | 25            |               | < 5           |                |

## INDICADORES DE EFECTO

### Electroencefalografía

Dado que el sistema nervioso central es el órgano crítico del endrin, pueden ocurrir cambios en el electroencefalograma (EEG) después de la absorción de dosis elevadas de este compuesto. Los cambios en el EEG fueron los primeros en utilizarse en la práctica, como método para controlar los efectos en el sistema nervioso central de los trabajadores expuestos a endrin y para determinar cuando se les debía apartar de la exposición y cuando podían volver a trabajar con este compuesto.

Los cambios característicos, aunque no son específicos de la sobreexposición a endrin, comprenden puntas bilaterales sincronas, puntas y ondas complejas y ondas lentas theta (Hoogendam et al., 1965).

En siete casos de intoxicación con convulsiones en una planta de fabricación y formulación de endrin, el retorno del perfil anormal electroencefalográfico a la situación normal registrada antes de la exposición, tuvo lugar a los pocos meses (Jager, 1970).

No se han citado medidas de EEG en sujetos cuya concentración de endrin en sangre o suero se había determinado seguidamente a la intoxicación. Por lo tanto, se desconoce la relación entre la velocidad de disminución en los cambios del EEG y el descenso del endrin en sangre.

### Inducción enzimática

Se han citado varios estudios mostrando un incremento de la actividad enzimática microsomal hepática en sujetos laboralmente expuestos a endrin (Jager, 1970; Hunter et al., 1972; Ottevanger y van Sittert, 1979; Kummer y van Sittert, 1986). En la Tabla IV se



resumen los datos de estos estudios. La inducción enzimática se demostró por las concentraciones significativamente más bajas de p,p'-DDT en la sangre y un incremento significativo de la relación de las concentraciones urinarias del 6-beta-hidroxicortisol y los 17-hidroxicorticoesteroides comparadas con las de los grupos control (Jager, 1970).

La inducción enzimática en los trabajadores de la fabricación y formulación de endrin, se demostró además por la excreción urinaria del ácido D-glucárico (Hunter et al., 1972; Otte-vanger y van Sittert, 1979). En el último estudio se puso de manifiesto que el efecto de la inducción enzimática es reversible, ya que las concentraciones de ácido D-glucárico estaban dentro de los límites normales después de seis semanas de cesar la actividad y mantenimiento en la planta (Tabla IV,I). Además, las concentraciones urinarias de ácido D-glucárico disminuyeron después de tres días sin exposición (Tabla IV,III), seguido de siete días de producción y formulación de endrin (Tabla IV,II). Las concentraciones urinarias de ácido D-glucárico parecen disminuir a velocidad más lenta, después de un período de no exposición, que las del metabolito anti-12-hidroxiendrin.

Hay una correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones en orina del anti-12-hidroxiendrin y el ácido D-glucárico, en las muestras tomadas 7 días después de la producción y formulación (Tabla IV,II).

A partir de estos datos se sugirió una concentración de anti-12-hidroxiendrin en orina de 0,130 mg/g creatinina, como valor umbral por debajo del cual la inducción enzimática (es decir, concentraciones de ácido D-glucárico por encima de 20 mg/g creatinina) no tiene lugar (Ottevanger y van Sittert, 1979).

A los fumigadores que aplicaron una formulación conteniendo metilparation, endrin y DDT al algodón con un equipo manual de vo-

lumen ultra bajo, se les determinó la excreción urinaria de p-nitrofenol (PNF), metabolito del metil paration, en las muestras tomadas 20 horas después de acabar la aplicación. Las concentraciones urinarias de PNF, fueron significativamente más bajas en los fumigadores después de su tercera aplicación, que en los de la primera y segunda aplicación de la formulación. Asumiendo que las exposiciones fueron similares, las diferencias en las concentraciones urinarias del PNF se interpretaron estar producidas por la inducción enzimática del endrin, dando lugar a un incremento en la velocidad del metabolismo del metil paration, y posteriormente, como resultado de una excreción más rápida de p-nitrofenol, en un descenso en las concentraciones de este metabolito en las muestras tomadas 20 horas después de la aplicación (Kummer y van Sittert, 1986).

## CONCLUSIONES

Para medir la sobreexposición a corto plazo de endrin, se debe determinar la concentración de endrin en sangre, mientras que para valorar las exposiciones laborales bajas, la determinación de la concentración urinaria de anti-12-hidroxiendrin es el ensayo más útil.

Debido a la ausencia de un estudio controlado en voluntarios, en donde la dosis conocida se relacionase con la concentración urinaria de anti-12-hidroxiendrin, las concentraciones urinarias en los trabajadores expuestos no podrían interpretarse en términos de dosis ingerida. No se ha establecido una relación entre las concentraciones urinarias de anti-12-hidroxiendrin y los efectos agudos. La concentración urinaria más elevada de anti-12-hidroxiendrin, jamás determinada (1,4 mg/g creatinina), fue en una muestra tomada 20 horas después del final de una aplicación con un equipo manual de volumen ultrabajo. A esta concentración no se observaron signos o síntomas clínicos.

**Tabla IV:** Parámetros del control biológico en la exposición a endrin y de la inducción enzimática hepática.

| N.º de sujetos        | Endrin en sangre (ng/mL) | anti-12-hidroxiendrin urinario (mg/g creatinina) |       |       | Parámetro de inducción enzimática hepática (valores medios y rango) |   |  |                            | Referencia  |
|-----------------------|--------------------------|--|-------|-------|---|---|--|----------------------------|---|
|                       |                          |  |       |       | p,p'-DDT en sangre (ng/mL)  | 6-6-hidroxicortisol                                   | Acido D-glucárico en orina (mg/g creat.) | PNF urinario (mg/g creat.) |   |
|                       |                          | media  | min.  | máx.  |   | 17-hidroxicorticosteroides en orina (mg/g creatinina) |  |                            |   |
| 130 (Controles)       | < 5                      | -  | -     | -     | 13,2 (5-58)   | -   | -  | -                          | Jager, 1970   |
| 29 <sup>n</sup>       | < 5                      | -  | -     | -     | 4,5 (< 5-18)  | -   | -  | -                          |   |
| 20 (Controles)        | < 5                      | -  | -     | -     | -   | 26,6 (6,7-82)   | -  | -                          |   |
| 8 <sup>n</sup>        | < 5                      | -  | -     | -     | -   | 87,3 (59-126)   | -  | -                          | Hunter et al., 1972<br>Ottevenger y Van Sittert, 1979 |
| 21 (Controles)        | < 5                      | -  | -     | -     | -   | -   | 9 (3-14) <sup>n</sup>                    | -                          |   |
| 9 <sup>n</sup>        | < 5                      | -  | -     | -     | -   | -   | 27 (17-42) <sup>n</sup>                  | -                          |   |
| 12 <sup>n</sup> (I)   | < 5                      | 0,064  | 0,016 | 0,118 | -   | -   | -  | -                          |   |
| 12 <sup>n</sup> (II)  | < 5                      | 0,164  | 0,025 | 0,325 | -   | -   | 12 (1,3-49)                              | -                          |   |
| 12 <sup>n</sup> (III) | < 5                      | 0,063  | 0,018 | 0,181 | -   | -   | 32 (9-68)                                | -                          |   |

Tabla IV. Parámetros del control biológico en la exposición a endrin y de la inducción enzimática hepática. (Continuación).

| N.º de sujetos      | Endrin en sangre (ng/ml.) | anti-12-hidroxiendrin urinario (mg/g creatinina)      |       |      | Parámetro de inducción enzimática hepática (valores medios y rango) |                   |  |                            | Referencia                 |
|---------------------|---------------------------|---|-------|------|---|-------------------|--|----------------------------|----------------------------|
|                     |                           |   |       |      | p,p'-DDT en sangre (ng/ml.)   | 6-8-hidrocortisol | Ácido D-glucárico en orina (mg/g creat.) | PNF urinario (mg/g creat.) |                            |
|                     |                           | 17-hidroxicorticosteroides en orina (mg/g creatinina) |       |      |   |                   |  |                            |                            |
| 6 <sup>o</sup> (A)  | -                         | 0,06  | 0,001 | 0,12 | -   | -                 | 24 (5-58)                                | 0,08 (0,05-0,20)           | Kummer y Van Sittert, 1986 |
| 10 <sup>o</sup> (B) | -                         | 0,55  | 0,21  | 1,4  | -   | -                 | -  | 0,13 (0,06-0,44)           |                            |
| 22 <sup>o</sup> (C) | -                         | 0,25  | 0,03  | 0,59 | -   | -                 | -  | 0,38 (0,04-1,38)           |                            |

1) Trabajadores en la fabricación y formulación.

I Muestras de orina tomadas 6 semanas después de parada la planta por mantenimiento.

II Muestras de orina tomadas a los 7 días de producción/formulación.

III Muestras de orina tomadas después de 3 días sin exposición a endrin.

2) Fumigador que aplicó una formulación de metilparation/endrin/DDT

3) Expresado como glucuro lactona ( $\mu\text{M/g}$  creatinina).

A. Supervisor de los fumigadores.

B. Fumigador después de su 3.<sup>a</sup> aplicación.

C. Fumigador después de su 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> aplicación.

Las muestras de orina se tomaron 20h. después de la aplicación.

En los trabajadores expuestos a endrin, se ha demostrado la inducción enzimática hepática utilizando varios parámetros. No hay inducción enzimática (es decir, concentraciones de ácido D-glucárico en orina por encima de 20 mg/g creatinina) a concentraciones urinarias de anti-12-hidroxiendrin inferiores a 0,130 mg/g creatinina, en las muestras tomadas al final de los siete días de la producción y formulación de endrin.

Con respecto a la determinación de endrin en sangre, este ensayo solamente es útil después de las sobreexposiciones a corto plazo de endrin. Como la vida media en sangre de este compuesto es corta, las muestras han de tomarse inmediatamente después del final de la exposición para determinar si hay o no riesgo inminente de intoxicación. No se han citado casos de intoxicación por sobreexposición a corto plazo a endrin a concentraciones de este compuesto en sangre por debajo de 50-100 ng/mL, para muestras tomadas al final de la exposición,

La electroencefalografía es un método obsoleto para controlar la exposición a endrin, aunque se puede seguir utilizando para confirmar el diagnóstico de intoxicación y para determinar el período final de ésta, ya que no se puede llevar a cabo con la determinación de endrin en sangre o suero por su rápida velocidad de desaparición en estos especímenes.

## **INVESTIGACIONES NECESARIAS**

No hay datos de la relación entre la concentración urinaria de anti-12-hidroxiendrin y una dosis determinada ya sea oral o dérmica.

Esta relación sólo se puede determinar en un estudio bajo condiciones estrictamente controladas con voluntarios, relacionando las dosis oral y dérmica con los parámetros utilizados en el control biológico del endrin, es decir, la concentración urinaria de anti-12-

hidroxiendrin, la del ácido D-glucárico u otros ensayos para la inducción enzimática hepática. Un estudio de este tipo debe llevarse a cabo de acuerdo con los requisitos legales y éticos, observándose los códigos de conducta relevantes nacionales e internacionales.

Sin embargo, en la actualidad un estudio de este tipo no es necesario puesto que el endrin ha sido sustituido por otros productos.



Anon. Acute convulsions associated with endrin poisoning - Pakistan (1985) *J. Am. Med. Assoc.* 253 (3): 334-335.

Baldwin, M.K.; Hutson, D.H. (1980). Analysis of human urine for a metabolite of endrin by chemical oxidation and gas-liquid chromatography as an indicator of exposure to endrin. *Analyst* 105: 60-65.

Baldwin, M.K.; Crayford, J.V.; Thorburn Burns, D. (1976). The metabolism and residues of <sup>14</sup>C-endrin in lactating cows and laying hens. *Pestic. Sci.* 7 (6): 575-594.

Bedford, C.T.; Harrod, R.K.; Hoadley E.C.; Hutson, D.H.; (1975). The metabolic fate of endrin in the rabbit. *Xenobiotica* 5 (8): 485-500.

Bedford, C.T.; Hutson, D.H. (1976). The comparative metabolism in rodents of the isomeric insecticides dieldrin and endrin. *Chem. Ind.* pags. 440-447.

Coble, Y.; Hildebrandt, P.; Davis, J. Raasch, F.; Curley, A. (1967). Acute endrin poisoning. *J Am. Med. Assoc.* 202: 489-493.

Curley, A.; Jennings, R.W.,; Mann, H.T.; Sedlak, V. (1970). Measurement of endrin following epidemics of poisoning, *Bull. Environ. Contam. Toxicol* 5 (1): 24-29.

Davies, G.M.; Lewis, I. (1956). Outbreak of food poisoning from bread made of chemically contaminated flour. *Br. Med. J.* 2: 393398.

Ditraglia, D.; Brown, D.P.; Namekata, T.; Iverson, N. (1981). Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. *Scand. J Work Environ. Health* 7 (suppl. 4): 140-146.



Donoso, J.; Dorigan, J.; Fuller, B. (1979). Reviews of the environmental effects of pollutants. XIII, Endrin. Oakridge, Nat. Lab. Oakridge, Tennessee, U.S. Dept. of Commerce, Nat. Techn. Inform. Service N.T.I.S., Agosto, 1979.

Hayes Jr., W.J.; Curley, A. (1968). Storage and excretion of dieldrin and related compounds. Effect of occupational exposure. *Arch. Environ. Health* 16 (12): 155-162.

Hine, C.H.; Anderson, H.H.; Kodoma, J.F. and Gutenberg, E.F. (1968). Class B evaluation of endrin compositions. San Francisco, *The Hine laboratories*, Report n.º 7.

Hoogendam, I.; Versteeg, J.P.J.; Vlieger, M. de (1962). Electroencephalograms in insecticide toxicity. *Arch. Environ. Health* 4: 86-94.

Hoogendam, I; Versteeg, J.P.J.; Vlieger, M. de (1965). Nine years toxicity control in insecticide plants. *Arch. Environ, Health* 10: 441-448.

Hunter, J.; Maxwell, J.D.; Stewart, D.A.; Williams, R.; Robinson, J.; Richardson, A. (1972). Increased hepatic microsomal enzyme activity from occupational exposure to certain organochlorine pesticides. *Nature* 237: 399-401.

Hutson, D.H.; Baidwin, M.K.; Hoadley, E.C. (1975). Detoxication and bioactivation of endrin in the rat. *Xenobiotica* 5: 697-714.

Jacobziner, H.; Raybin, H.W. (1959). Briefs on accidental chemical poisonings in New York City. Poisoning by insecticide (Endrin) N.Y. *State J. Med.* 59: 2017-2022.

Jager, K.W. (1970). Aldrin, dieldrin, endrin and telodrin. An epidemiological study of long-term occupational exposure. Amsterdam, *Elsevier Publ. Comp.*

Karplus, M. (1971). (Endrin poisoning in children). Harefuah 81 (3):113-116,1971 (en hebreo), *Abstracts on Hygiene* 46 (12): 1142.

Klein, W ; Mueller, W.; Korte, F. (1968). Insektizide im Stoffwechsel, XVI. Ausscheidung, Verteilung und Stoffwechsel von Endrin<sup>14</sup>C in Ratten. *Liebigs Ann. Chem.* 713:180-185.

Korte, F.; Klein, W.; Weisgerber, I. (1970). Recent results in studies on the fate of chlorinated insecticides. En: Deichman, W.B.; Radomski, J.L.; Penalver, R.A. (eds) *Proceedings Sixth Conf. Toxicol. and Occup. Med. 1968, Pesticide Symposia* pags, 51-56. Miami, *Halos and Assoc. Inc.*

Kummer, R.; Sittert, N.J. Van (1986). Field studies on health effects from the application of two organophosphorus insecticide formulations by hand-held ULV to cotton, *Toxicology Letters* 33: 7-24.

Ottevanger, C.F.; Sittert, N.J. Van (1979). Relation between anti-12-hydroxy endrin excretion and enzyme induction in workers involved in the manufacture of endrin. En: Strik, J.J.T.W.A. and Koeman, J.H. (eds), *Chemical Porphyria in Man*, pags. 123-129. *Elsevier/North Holland Biomedical Press.*

Reddy, D.B.; Edward, V.D.; Abraham, G.J.S.; Rao, K.K. (1966). Fatal endrin poisoning. A detail autopsy, histopathological and experimental study. *J Indian M.A.* 46 (3):121-124.

Ribbens, P.H. (1985). Mortality study of industrial workers exposed to aldrin, dieldrin and endrin. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 56: 75-79,

Richardson, L.A.; Lane, J.R.; Gardner, W.S.; Peeler, J.T.; Campbell, J.E. (1967). Relationship of dietary intake to concentration of dieldrin and endrin in dogs. *Bull. environ. Contam. Toxicol.* 2 (4): 207-219.

Sittert, N.J. Van (1985). Biologische monitoring in de praktijk van de bedrijfsgezondheidszorg. De mens als meetinstrument op het werk? Coronel-PAOG nascholingssymposium. Amsterdam, *Vrije Universiteit*, Febrero 1985.

Treon, J.F.; Cleveland, F.P.; Cappel, J. (1955). Toxicity of endrin for laboratory animals. *J. Agric. Food Chem.* 3: 842-848.

Wang, H.H.; MacMahon, B. (1979). Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor. *J. Occ. Med.* 21 (11): 745-748.

Weeks, D.E. (1967). Endrin food-poisoning. A report on four outbreaks caused by two separate shipments of endrin-contaminated flour. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 37: 499-512.

## TÍTULOS PUBLICADOS

20. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Dimetilformamida (EUR 10704 EN)**.
21. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Mercurio (EUR 10704 EN)**
22. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas organofosforados (EUR 10704 EN)**
23. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aldrín y Dieldrín (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 a, exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Endrín (EUR 11135 EN)**.

## EN PREPARACION

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Vanadio (EUR 11135 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aminas aromáticas (EUR 11478 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Compuestos nitrogenados aromáticos (EUR 11478 EN)**.

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

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

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

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

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

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

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