



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

Mercurio

V. Foà, G. Bertelli



**GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT**

SERIE EINES DE SALUT I TREBALL

TÍTULOS PUBLICADOS

1. Normativa básica sobre los Servicios Médicos de Empresa, 1.^a Ed., 1991; 2.^a Ed., 1993.
2. Sida y puesto de trabajo, 1.^a Ed., 1991; 2.^a Ed., 1992; 3.^a Ed., 1993.
3. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (I).
4. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (II).
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 clorado: (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).**

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)**.

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

Mercurio

Título original de la obra completa:

**Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals
EUR 10704 EN**

Autores:

V. Foà, G. Bertelli

Editado por:

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

Comanditario:

Comisión de las Comunidades Europeas

Editor:

Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas

© Comunidades Europeas, Bruselas, Luxemburgo, 1984

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-4006-1993

Fotocomposición:

Futur Tres, S. A.

Imprime:

M. Selvi, S. A.

Diseño Gráfico:

Antonio Solaz

Índice

Presentación	7
Prólogo	9
Resumen	10
Mercurio	15
● Propiedades físico-químicas	16
Efectos humanos	17
Mutagenesis	18
Metabolismo	20
● Absorción	20
● Distribución	22
● Excreción	25
Control biológico	27
● <i>Compuestos inorgánicos</i>	27
● Mercurio en orina	27
● Mercurio en sangre total	32
● Indicadores de efecto	34
● <i>Compuestos orgánicos</i>	36
● Mercurio en sangre	36
● Mercurio en orina	38
● Mercurio en pelo	38
Conclusiones	39
Investigaciones necesarias	40
Referencias	41

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 assesment of human exposure to industrial chemicals (EUR 10704 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.

Prefacio al tercer volumen

Continuando con la frecuencia anual establecida, nos complace presentar el tercer volumen de las series monográficas sobre "Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales", dirigidas a los médicos de la salud laboral, higienistas industriales y, en general, a todas aquellas personas relacionadas con la prevención en el puesto de trabajo.

El título original del primer volumen de estas series "Control Biológico Humano para una serie de compuestos químicos industriales" se cambió en el segundo volumen, manteniéndose igualmente para las cuatro monografías que componen el tercer volumen: compuestos alquílicos de plomo, dimetilformamida, mercurio y plaguicidas organofosforados.

Como en los volúmenes anteriores, el objetivo de la publicación no se ha limitado a los agentes industriales tóxicos más ampliamente conocidos y utilizados. Se estimó que se deberían considerar también otras sustancias para las que los recientes avances científicos han sugerido la necesidad de comprobar, hasta donde llega la fiabilidad de la valoración de la exposición utilizando los indicadores biológicos en las situaciones reales de la industria.

Uno de los propósitos de estas series es, de hecho, estimular la investigación más a fondo, especialmente la aplicada, teniendo como fin la validación en grupos grandes de trabajadores, las observaciones científicas preliminares, que se obtienen generalmente de los estudios de grupos de sujetos relativamente pequeños y frecuentemente en situaciones de exposición experimental controlada.

La Comisión de la Comunidad Europea ha publicado hasta ahora, incluyendo las de esta serie, 18 monografías. En los dos volúmenes anteriores se incluyeron 14, sobre acrilonitrilo, aluminio, benceno,

cadmio, disolventes hidrocarburos clorados, cromo, cobre, plomo, manganeso, estireno, titanio, tolueno, xileno y cinc.

En la preparación de estas monografías han contribuido científicos muy competentes de los institutos de investigación europeos siguientes: Cattedra di Medicina del Lavoro dell'Università di Parma (Italia), Clinica del Lavoro "L. Devoto" dell'Università di Milano (Italia), Coronel Laboratorium, Universiteit van Amsterdam (Holanda), Institut für Arbeits-und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (República Federal Alemana), Unité de Toxicologie Industrielle et Médicale, Université de Louvain, Bruselas (Bélgica).

Para el futuro está programado extender la cooperación a otros institutos e incluir así un amplio número de científicos y expertos.

El volumen 4.^o, ya en curso, incluirá las monografías sobre "Aldrin, Dieldrin y Endrin por N. J. Van Sittert, Shell Internationale Petroleum (Holanda); "Hidrocarburos Alifáticos no sustituidos", por K. H. Cohz, Instituto Nacional de Salud Laboral Danés, Hellerup (Dinamarca); "Arsénico", por V. Foà, Clinica del Lavoro, Universidad de Milán (Italia); "Vanadio", por K. H. Schaller, Institut für Arbeits-und Sozialmedizin, Universidad de Erlangen-Nürnberg (República Federal Alemana).

Los Editores
(1986)

Las características del metabolismo y toxicología de los vapores de mercurio y compuestos inorgánicos, son sustancialmente diferentes comparadas con los compuestos orgánicos. El mercurio metálico se utiliza ampliamente en la industria. En la exposición crónica las alteraciones principales afectan al sistema nervioso central. La vía más importante de absorción, en la exposición laboral, es a través del aparato respiratorio. El mercurio pasa fácilmente la barrera hematoencefálica acumulándose en el cerebro. Se elimina principalmente en la orina. Hasta ahora, la determinación de mercurio en la orina es el indicador de exposición más generalmente utilizado los valores calculados para un conjunto de trabajadores correlacionan bien con las concentraciones ambientales. Sin embargo, éstas pueden establecerse sólo después de aproximadamente un año del comienzo de la exposición, cuando los puntos de unión en el riñón están saturados. Hay que tener en cuenta que, aunque el HgU es un indicador de exposición, no permite la evaluación de la dosis en el órgano crítico (el sistema nervioso central). Se han realizado pocos estudios sobre el comportamiento del mercurio en sangre (HgS), encontrándose que los niveles de este indicador se correlacionan con los del HgU en los sujetos expuestos laboralmente. En la actualidad, no hay pruebas biológicas disponibles que puedan utilizarse para evaluar los primeros efectos reversibles producidos por el mercurio.

Dada la toxicidad elevada de los compuestos orgánicos de mercurio, especialmente los alquil mercuriales, su utilización industrial ha sido prohibida en muchos países. Sin embargo, la exposición no laboral a estos compuestos, vía ingestión de los alimentos contaminados, no ocurre con demasiada frecuencia. El aparato digestivo es la vía más eficaz para la absorción, teniendo lugar la eliminación con las heces. Los compuestos orgánicos de mercurio atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, causando alteraciones serias en el sistema nervioso central. La determinación de HgS es útil para evaluar el grado de exposición, no siendo de uso

práctico la de HgU. No existen indicadores de efectos biológicos precoces para los compuestos alquílicos de mercurio.

Mercurio

Mercurio

Propiedades físico-químicas

El mercurio se encuentra en la naturaleza en estado líquido a temperatura ambiente. Peso atómico: 200'6, número atómico: 81, densidad: 13'6, punto de fusión: -38'9.º C. Su estado de oxidación es +1 y +2.

Los vapores de mercurio se consideran insolubles en agua, la solubilidad en otros líquidos a temperatura ambiente, es del orden de 5 a 50 mg/L.

Las sales de mercurio tales como haluros, sulfatos y nitratos son solubles en agua. El mercurio se encuentra en la corteza terrestre principalmente en forma de sulfuro; el sulfuro rojo o cinabrio es el mineral más rico en mercurio, conteniendo hasta un 70% (Berlin, 1979).

El mercurio es capaz de formar compuestos orgánicos como alquíl-, fenil- y metoxialquíl mercuriales. Sin embargo, la distinción entre compuestos orgánicos e inorgánicos es más didáctica o química que toxicológica. Por ejemplo, entre estos dos grupos, las propiedades tóxicas de los vapores de mercurio elemental difieren de las de las sales de mercurio inorgánico; además, los efectos adversos de los alquíl mercuriales, han mostrado ser drásticamente diferentes de otros compuestos orgánicos de mercurio.

El consumo industrial de mercurio, que fue inferior a las 8.000 Tm./año en 1980, parece disminuir lenta pero constantemente. El consumo de mercurio en el Mercado Común Europeo fue de 1.164 toneladas en 1982. La distribución en diferentes sectores industriales en el período 1977-78 fue sobre un 60% en la industria química (cloroácali, pinturas), 12% en la fabricación de acumuladores, 7%

en la industria de instrumentos de precisión y el resto del 20% en usos diversos (Fig. 1) (Eurostat, 1979-82).

Los compuestos orgánicos de mercurio, tales como los metil- y etilmercuriales, se utilizan ampliamente en agricultura como fungicidas, sin embargo, la mayoría de los países industrializados han prohibido su uso (Berlin, 1979).

EFFECTOS EN LOS HUMANOS

La intoxicación laboral aguda por mercurio metálico es más bien poco frecuente, ocurriendo después de inhalar grandes cantidades de vapor. Los efectos se observan en el aparato respiratorio, variando desde una ligera irritación bronquial hasta el edema pulmonar y la fibrosis (Browning, 1969; Hamilton y Hardy, 1974; Seaton y Bishop, 1978; Berlin, 1979). Se han descrito casos raros de "neumonía mercurial", después de la exposición a concentraciones de mercurio ambiental entre 1 y 3 mg/m³ (Friberg y Nordberg, 1972).

En la intoxicación laboral crónica, el órgano diana es el sistema nervioso central. Los síntomas clínicos acusados están caracterizados, principalmente, por el temblor y el eretismo psíquico. El temblor estático e intencional, con agravación emocional seria, inicialmente es ligero y muy perceptible, afectando solamente a la cara, haciéndose progresivamente más evidente, alcanzando a los miembros, y puede impedir actividades normales como comer, vestirse y andar. Hay cambios evidentes en la escritura, habla monótona, silabeo y tartamudeo (Hamilton y Hardy, 1974; Baldi, Vigliani y Zurlo, 1953; Foà, 1977; Berlin, 1979). El eretismo psíquico se ha descrito como irritabilidad, cambios en el trato social, ansiedad, inseguridad y pérdida de memoria (Hamilton y Hardy, 1974; Berlin, 1979). A veces estos síntomas son solamente signos de intoxicación precoz de mercurio, por eso algunos autores utilizan el término de micromercurialismo (Berlin, 1979).

Se han descrito casos de polineuritis en trabajadores intoxicados con mercurio. Además de una evidencia electroneurográfica significativa en el deterioro de la velocidad de conducción motora en los trabajadores, se han citado hallazgos clínicos indicando alteraciones de las fibras nerviosas sensoras y motoras, explicándose como el resultado del efecto tóxico del mercurio sobre las terminaciones anteriores de las neuronas motoras con degeneración axonal (Vroom y Greer, 1972; Gilioli et al., 1976; Levine et al., 1982).

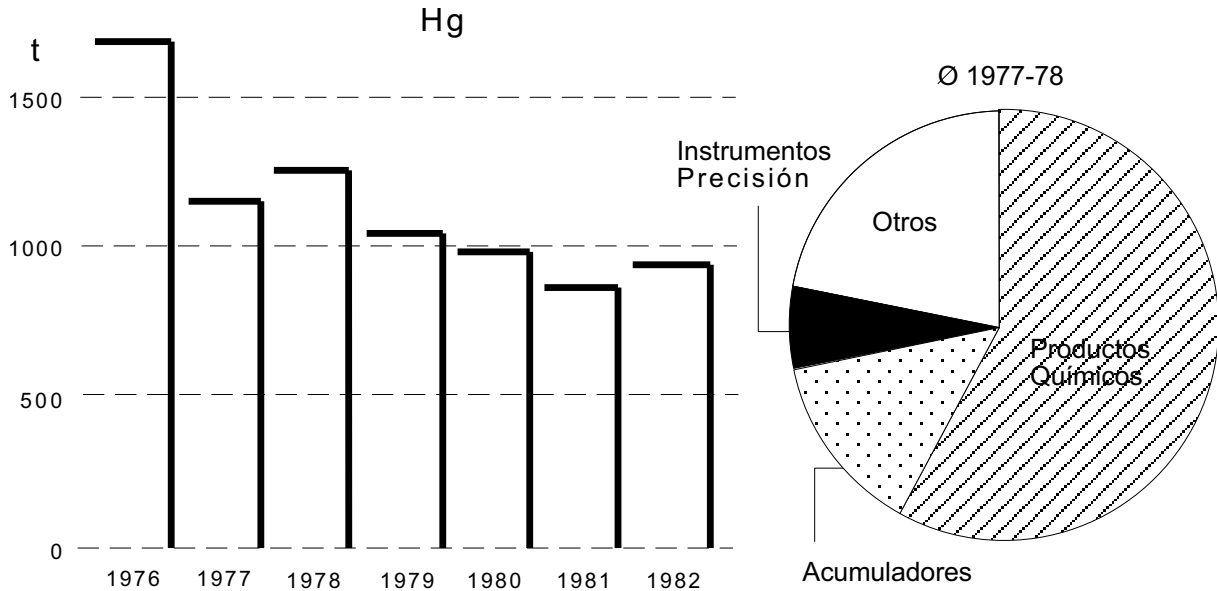
El sistema nervioso central se encuentra seriamente afectado particularmente en la intoxicación por compuestos orgánicos, alcanzando el efecto al nervio sensor y motor (conduciendo a una ataxia generalizada), defectos en la vista, con restricción concéntrica del campo visual, y en los casos más graves, ceguera, sordera, somnolencia y coma (Al-Damluji, 1976; Skerfving y Vostal, 1972). También se ha descrito la afectación del sistema nervioso periférico (Skerfving y Copplestone, 1976). En la intoxicación por etilmercurio, los efectos perjudiciales sobre el riñón son peculiares y específicos (Al-Damluji, 1976).

Epidemias graves de intoxicación colectiva por metilmercurio ocurrieron en Minamata y Nigata, en Japón (700 casos), e Irak (1.600 casos) por la ingestión de pescado y cereales contaminados.

MUTAGENESIS

Se ha observado un incremento en la frecuencia de las células aneuploides en los linfocitos de los trabajadores expuestos a los vapores de mercurio (Verschaeve et al., 1976). Estos mismos autores también observaron aberraciones cromosómicas en los trabajadores expuestos a etilmercurio. Skerfving et al. (1974) encontraron aberraciones cromosómicas en los linfocitos de los sujetos que habían tomado pescado contaminado con metilmercurio en orden proporcional a la dosis ingerida.

Figura 1.-Consumo de mercurio en los países e la CEE y su distribución en varios sectores industriales (según Eurostat, 1979-82)



Otros autores no encontraron este aumento en la incidencia de aberraciones cromosómicas en los sujetos que sufrieron una intoxicación accidental por metilmercurio, comparado con una población control (Reunión de Baghdad, 1974).

No se ha encontrado en los trabajadores expuestos a mercurio metálico, ni en los expuestos a una mezcla de metil y etilmercurio, un incremento de la incidencia de las aberraciones cromosómicas, acompañado de variaciones significativas en la frecuencia de células aneuploides o poliploides, o cambios en las cromátidas hermanas (Popescu et al., 1979).

METABOLISMO

La absorción, distribución y excreción del mercurio varía considerablemente, dependiendo del compuesto químico de que se trate.

Absorción

El mercurio metálico (Hg^0) es la forma que generalmente se encuentra en la exposición laboral. Los vapores de mercurio, el polvo o aerosoles de las sales de mercurio inorgánico, se absorben vía tracto respiratorio en cantidades, o en puntos, dependiendo del tamaño de partícula y la solubilidad en los fluidos biológicos.

La absorción por inhalación es un proceso muy eficaz. De hecho, la afinidad del mercurio por las proteínas y demás compuestos con grupos sulfhidrilos explica la capacidad del metal para reaccionar inmediatamente con los grupos activos de la mucosa respiratoria, con un contenido elevado de grupos sulfhidrilos, en comparación con las cantidades relativamente pequeñas de mercurio inhalado. El equilibrio entre el Hg en aire (Hg_A) y en plasma, se alcanza en un espacio de tiempo muy corto desde que comienza la exposición, y

a las 20 horas después de haber cesado ésta, los pulmones no contienen prácticamente nada del metal.

El porcentaje de retención pulmonar después de una exposición única (sujetos expuestos a concentraciones de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de mercurio marcado), varía desde 74 a 76% cuando la inspiración es a través de la nariz, y del 50% cuando la inspiración y espiración es a través de la boca, manteniéndose constante el porcentaje de retención en el tiempo aunque continúe la exposición (Hursh et al., 1976; Teisinger y Fiserova Bergorova, 1965).

En la exposición laboral la absorción por ingestión puede considerarse accidental. No obstante, si los vapores inhalados están a temperatura superior a la del cuerpo humano, pueden condensarse en la mucosa bucal y tracto respiratorio superior, pudiéndose ingerir posteriormente. Sin embargo, si el mercurio elemental se ingiere, el proceso de oxidación en el tracto intestinal, generalmente es demasiado lento para completarse antes de que el mercurio se elimine con las heces (Clarkson, 1972, I y II). El mercurio inorgánico y sus sales se absorben muy poco por el tracto intestinal, calculándose que es del 2% al 10% (Clarkson, 1971; Rahola et al., 1973).

Los compuestos inorgánicos, si son transportados por los disolventes orgánicos, pueden absorberse por la piel no dañada, en donde parte del mercurio se convertiría en mercurio elemental y se depositaría.

Sin embargo, los compuestos orgánicos se absorben fácilmente vía intestinal, entre el 50% y 80% de la dosis ingerida, con un máximo de hasta 94-95% en el caso del metilmercurio.

Distribución

La distribución del mercurio en el organismo tiende a alcanzar un estado de equilibrio determinado por los factores siguientes: concentración de los compuestos de mercurio en los distintos compartimientos sanguíneos, concentraciones en relación con los grupos sulfhídricos libres, afinidad de los componentes celulares con el mercurio y velocidad de asociación y disociación del complejo mercurio-proteína. El 95% de los grupos sulfhídricos de la sangre se encuentran en las células rojas: el 90% en la globina, el 4% en la membrana y el resto en el glutatión reducido; la albúmina plasmática es la mayor abastecedora de los grupos sulfhídricos.

Si los compuestos de mercurio se distribuyesen por igual entre los grupos sulfhídricos de la sangre, la proporción mayor estaría unida a las células rojas. Sin embargo, existen diferencias considerables entre los distintos compuestos de mercurio y entre las diferentes especies animales, teniendo en cuenta también que la distribución varía entre los distintos componentes sanguíneos, de acuerdo con la dosis y la duración de la exposición.

Sin embargo, de forma general, puede decirse que, mientras que el 90% de los compuestos orgánicos se transporta en el interior de las células rojas, aproximadamente el 50% o más del mercurio inorgánico se transporta en el plasma, especialmente unido a la albúmina.

También la distribución del mercurio en los diversos compartimientos del organismo depende de la dosis, la duración de la exposición, el grado de oxidación del mercurio y el tipo de compuesto al cual está unido el mercurio (Brown y Kulkarni, 1967).

Cuando se inhalan los vapores del mercurio, la oxidación del mercurio elemental se completa parte en la sangre, principalmente en los eritrocitos (Clarkson, 1979), y parte en los tejidos por medio

de una catalasa (Nielsen-Kudsk, 1971; Magos, 1974). Sin embargo, junto a la parte del mercurio presente en la forma oxidada, hay otra en la sangre en estado no ionizado (Magos, 1967, 1968). La difusión de esta última, desde la sangre a los tejidos a través de las membranas celulares, está facilitada por su mayor liposolubilidad y por la ausencia de cargas eléctricas, permitiendo el paso de la barrera hematoencefálica.

Consecuentemente, los niveles de mercurio en el cerebro son diez veces superiores después de la exposición a los vapores de mercurio elemental, comparados con la administración de cantidades iguales de mercurio ionizado en diferentes especies de animales (Berlin et al., 1966; Berlin et al., 1969).

Después de la absorción, el mercurio elemental, oxidado a ión mercurio, se comporta toxicológicamente como la forma iónica (Friberg y Nordberg, 1972; Friberg y Vostal, 1972).

Un estudio de la distribución del mercurio elemental en el sistema nervioso central en ratas y ratones (Cassano et al., 1966) reveló una mayor concentración de mercurio en la materia gris que en la blanca, con los niveles más elevados en ciertas neuronas del cerebelo, médula espinal, médula, pedúnculos cerebrales y mesencéfalo. En el cerebelo se observó una localización selectiva en las células de Purkinje y en las neuronas del núcleo dentado.

Los datos disponibles de la exposición crónica en monos ardilla (Berlin, 1979) y de unos pocos casos clínicos de exposición laboral (Takahata et al., 1970; Watanabe, 1971), indican que el mercurio se acumula en la corteza cerebral, especialmente en las zonas corticales occipital y parietal.

En otros órganos, la distribución del mercurio elemental es idéntica a la del iónico, con concentraciones elevadas en el riñón, hígado, mucosa intestinal y testículos (Berlin, 1979).

El mercurio iónico se distribuye muy rápidamente a los tejidos, en donde se encuentra a las pocas horas después de la exposición. Se acumula en los riñones, hígado, miocardio, en la mucosa del intestino, parte superior de las vías respiratorias, boca y especialmente de la nariz, en los tejidos intersticiales de los testículos, en la piel, médula ósea y en la placenta.

La acumulación es más marcada en el riñón: la cantidad de mercurio en la corteza renal excede a la de la sangre una hora después de la administración, La vida media biológica del mercurio inorgánico acumulado en el riñón, que se ha calculado en 64 días (Miettinen, 1971; Katzantzis et al., 1976), es mayor que la del organismo entero (58 días) (Hursh et al., 1976), pero en cualquier caso más corta que la del sistema nervioso central, que es de un año (Berlin y Hulberg, 1966, I y II; Takahata et al., 1970), siendo en éste, sin embargo, la absorción mucho más lenta.

No obstante, hay diferencias considerables entre los compuestos orgánicos de mercurio y las sales inorgánicas, en cuanto a las concentraciones respectivas en el SNC se refiere, aun cuando se ha confirmado que el tipo de distribución es el mismo, basándose en los estudios de las autopsias de los sujetos que murieron en la intoxicación por mercurio en Minamata (Brown y Kulkarni, 1967; Davos et al., 1974; Takahata et al., 1970).

Los compuestos alquílicos atraviesan la barrera hematoencefálica más fácilmente que los inorgánicos (Cassitto y Gilioli, 1980).

Además, dentro de los mismos compuestos orgánicos hay diferencias considerables en la velocidad de eliminación desde los tejidos, encontrándose en el cerebro concentraciones de las sales de los aril y alquil compuestos. El fenil mercurio, por ejemplo, se metaboliza más lentamente a mercurio inorgánico que el metoxi-etil mercurio (Daniel et al., 1971; Gage, 1975).

Entre las sales alquílicas, el metilmercurio se transporta mucho más fácilmente a través de la barrera placentaria, alcanzando concentraciones en las células rojas del feto un 30% más elevadas que en las de la madre. **Todos los compuestos de mercurio pueden, directa o indirectamente, convertirse en metilmercurio en el organismo.** Aunque esta conversión sólo se haya observado experimentalmente, no obstante, el hecho de haber encontrado niveles aumentados de mercurio orgánico en la orina, en concomitancia con el incremento de la exposición en los sujetos a los vapores de mercurio, muestra que esto también puede suceder en el organismo humano (Suzuki y Shishido, 1971).

Por otra parte, se ha demostrado la posibilidad de biotransformación de los compuestos de metilmercurio, con la liberación de mercurio inorgánico, en varias especies animales (Nordberg y Skerfving, 1971) y también en los humanos (Sumino, 1978; Bakir et al., 1973).

Ya que se ha establecido que la absorción por vía intestinal es del 100%, y evaluando la vida media biológica en 70 días, la curva de la acumulación teórica del metilmercurio en los humanos puede calcularse para varias dosis de este compuesto (Kitamura et al., 1976).

Excreción

El mercurio inorgánico, por cualquier vía que se haya absorbido, se excreta principalmente por los riñones. Un grado de excreción menor tiene lugar a través de la bilis, mucosa intestinal, las glándulas salivares y sudoríparas, el pelo y las uñas, las heces, y por la piel, tanto por volatilización como por descamación (Swensson et al., 1959; Weed et al., 1962; Berlin, 1963; Magos, 1968). El riñón actúa como un modelo multicompartmental, en el que al menos un compartimiento se caracteriza por un tiempo de retención elevado (Miettinen, 1971). Sin embargo, el mecanismo exacto de la absor-

ción del mercurio por el plasma y posterior liberación en los túbulos no está claro, aunque la investigación experimental sugiere que el mercurio podría segregarse desde los túbulos renales. Asimismo, no se ha establecido si los puntos de excreción y reabsorción son los mismos con pH o gradientes de concentración de mercurio diferentes, o son puntos distintos (p.e. la excreción a través del túbulo proximal y la reabsorción a través del túbulo distal). En cualquier caso, es cierto que los dos procesos, excreción y deposición, a través del parénquima renal, no actúan de manera sincronizada.

Desde el comienzo de la exposición hay o período de latencia en la excreción máxima hasta que el riñón ha acumulado una cierta cantidad.

En las exposiciones intermitentes (como es el caso de muchas de las laborales) este mecanismo de latencia puede dar lugar a una subida, en apariencia a un pico de excreción, durante el período de no exposición.

La persistencia de la eliminación urinaria del mercurio, aun después de un período considerable de tiempo de haber cesado la exposición, podría justificar la suposición de que el metal se incorpora de forma irreversible a las proteínas celulares, después de lo cual la frecuencia de excreción podría depender de la renovación metabólica de las proteínas (Vostal y Heller, 1968).

Comparando la acumulación en el riñón y la excreción, se puede observar diferencias cuantitativas según los distintos compuestos. Con el mercurio inorgánico el 50% de la dosis se acumula en el riñón, excretándose menos de un 10%, mientras que con el metilmercurio solamente se acumula un 10% en el riñón, con una velocidad de excreción diez veces inferior a la del mercurio inorgánico. Aproximadamente, el 90% del mercurio orgánico se excreta por vía fecal (Berlin, 1979). También una proporción moderada de mer-

curio se elimina por la sudoración. Aunque esta vía de eliminación no ha sido objeto de mucho estudio, debe observarse que en 3 trabajadores en una planta de cloroálcali (Lovejoy et al., 1973) las concentraciones de mercurio encontradas en el sudor fueron del 50% al 200% más elevadas que las de la orina. Este hecho es importante si se considera que las temperaturas elevadas (con el consiguiente exceso de sudoración) son frecuentes en las plantas de cloroálcali, situación que no se da en los trabajos al aire libre.

CONTROL BIOLÓGICO

En vista de sus diferentes significados, los indicadores biológicos para los compuestos inorgánicos y orgánicos se tratarán en apartados diferentes.

Compuestos inorgánicos

Indicadores de dosis interna

Mercurio en orina

De los últimos estudios realizados, resulta que los niveles medios de mercurio en orina, para la población no expuesta, son inferiores a 10 $\mu\text{g/L}$, aunque con rangos más bien amplios (desde 0 a 42 $\mu\text{g/L}$) y con variaciones influidas por el área de residencia (Kubasik et al., 1972; Cigna Rossi et al., 1976, Stopford et al., 1978; Lie et al., 1982). En los sujetos expuestos laboralmente los niveles de mercurio urinario mostraron variaciones porcentuales más bien notables, tanto las correspondientes al mismo día como entre días diferentes, aun en condiciones de exposición constante (Goldwater et al., 1963; Piotrowsky et al., 1975). Sin embargo, se encontró que las variaciones intraindividuales pueden reducirse tomando las muestras de orina a una hora determinada de la mañana (Piotrowsky, 1975).

No obstante, según Stopford et al. (1978), el mercurio urinario al final de la semana laboral, como media de los valores de mercurio en las muestras de orina tomadas durante toda la semana, es un indicador de la exposición media a los vapores de mercurio en esa semana.

Después de separar a los sujetos de la exposición, se identificaron dos fases en la excreción del mercurio urinario: la primera fase, con una duración media de dos días, no supone más del 20-30% de la excreción en estado estacionario, y la segunda tiene una vida media de 70 días (Piotrowsky et al., 1975). Esto confirma los datos experimentales obtenidos en los humanos con mercurio marcado, mostrando que el mercurio en el riñón tiene una vida media de 64 días (Cherian, 1978), siendo un índice de su tendencia a la acumulación en el riñón hasta que se alcanza el estado estacionario, es decir, la saturación de los puntos de unión en el tejido (metalotioneína). En los sujetos expuestos a concentraciones constantes de mercurio ambiental, este estado se alcanza aproximadamente en un año; antes de este tiempo, los valores de mercurio urinario se cree que son más indicativos de la cantidad depositada de este metal en el riñón, que de los niveles actuales de exposición ambiental (Stopford, 1978). Esto explica por qué en las exposiciones intermitentes (como es el caso de muchas exposiciones laborales) pueden ocurrir excreciones urinarias elevadas durante los períodos de no exposición.

La persistencia de la eliminación urinaria del mercurio, aun por un período considerable de tiempo después de cesar la exposición, se ha explicado también por un mecanismo irreversible de la incorporación del metal en las proteínas celulares del riñón; la excreción persistente del mercurio se cree que depende de la renovación metabólica de las proteínas (Vostal y Heller, 1968).

Hay un acuerdo más bien unánime entre los diversos estudios, de que los niveles de mercurio urinario, considerados como valores

medios de un grupo, correlacionan bien con las concentraciones medias ambientales de mercurio en el puesto de trabajo. En los trabajadores de plantas de cloroálcali, Smith et al. (1968), encontraron valores urinarios grupales entre 100 y 300 $\mu\text{g/L}$ para una concentración de mercurio ambiental de 0.1mg/m^3 ; los valores urinarios descendieron en un 50% a concentraciones ambientales de 0.05mg/m^3 . En un estudio más reciente, los mismos autores establecieron, para un grupo, una relación de 125 entre el mercurio urinario y el ambiental (Fig. 2).

Lauwerys et al. (1973), también para un grupo de valores, sugirieron que para exposiciones de 0.05mg/m^3 (TLV de la ACGIH), los valores urinarios eran aproximadamente de 50 $\mu\text{g/L}$ más que de 100 $\mu\text{g/L}$. En otros estudios se encontró una relación 1/1 (Bell, 1973; Nakaaki, 1975; Stopford et al., 1978, Gambini, 1978) (Fig. 3). El Grupo de Estudio de Organización Mundial de la Salud (WHO, 1979) aceptó, como más probable, una relación 1/2.

La posibilidad de que existiera una correlación entre los niveles individuales del mercurio urinario y los del mercurio ambiental, se puso de manifiesto por los estudios de Bell (1973) y Stopford et al. (1978), quienes dieron mayor importancia al microambiente (contaminación de manos y ropas) como una fuente significativa de vapores de mercurio. En particular, Stopford et al. (1978), utilizando muestreadores personales, encontraron una correlación estrecha entre el mercurio urinario y el ambiental presente en el microambiente, y tan sólo una correlación moderada, entre mercurio urinario y las concentraciones en el macroambiente.

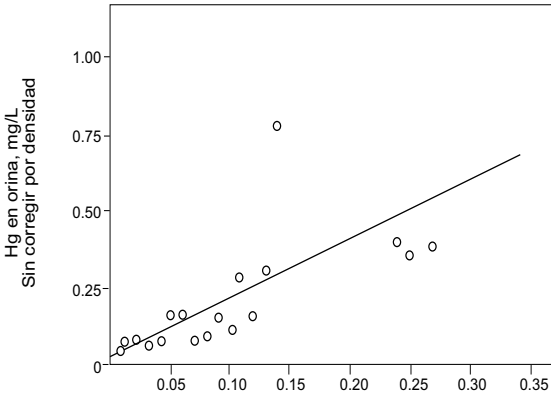
Gambini (1978) no encontró ningún incremento significativo en el eretismo psíquico y el temblor, en los sujetos expuestos con valores de mercurio en orina por debajo de 50 $\mu\text{g/L}$. La Organización Mundial de la Salud propuso como tentativa 50 $\mu\text{g/L}$ como valor límite, ya que sobre la base de la relación 1/1 se corresponde con

una concentración ambiental de $0'05 \text{ mg/m}^3$, que es el valor actual del TLV-TWA de la ACGIH (1984). En 1985 la OMS cambió este valor a $50 \text{ } \mu\text{g/g}$ de creatinina (nivel individual).

Landolf et al. (1978) no encontraron ninguna alteración en las pruebas psicométricas o de determinación del temblor, en sujetos expuestos cuyos valores de mercurio en orina no habían excedido lo $50 \text{ } \mu\text{g/L}$ en el año anterior.

Se encontró un incremento en la frecuencia de anormalidades en las pruebas psicométricas y de temblor, cuando los valores del mercurio urinario estaban entre 50 y $100 \text{ } \mu\text{g/g}$ de creatinina (Roels et al., 1982). A estos niveles también hubo un incremento en la frecuencia de la proteinuria y albuminuria, comparado con un grupo control (Buchet, 1980; Roels, 1982).

Sin embargo, debería subrayarse que, aún cuando al HgU puede considerársele como un indicador de exposición, no puede utilizársele para valorar la dosis en el órgano crítico, es decir, en el cerebro, porque la vida media del mercurio depositado en este órgano es mucho mayor que la de otros órganos, y por lo tanto pueden permanecer en el cerebro cantidades elevadas de mercurio después de haber cesado la exposición.



Niveles medios ponderados en el tiempo (TWA) de HgA, mg/m³

Figura 2.- Relación entre las concentraciones medias de mercurio en el aire y los valores medios de HgU por grupos de trabajadores en cloroálcali (según Smith et al., 1970).

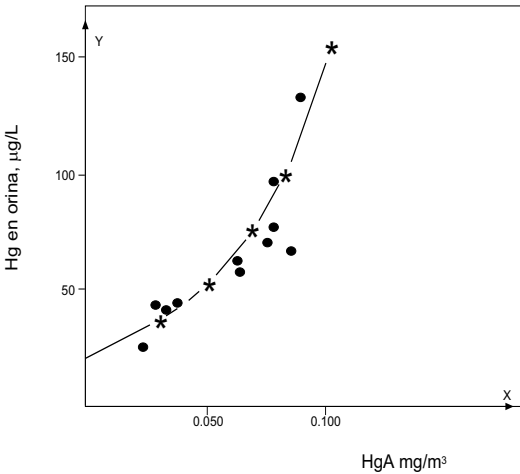


Figura 3.- Relación entre las concentraciones medias de mercurio en aire y los valores medios de HgU por grupos de trabajadores en cloroálcali (según Gambini, 1978).

Mercurio en sangre total

En la mayoría de los estudios realizados en poblaciones que consumían cantidades pequeñas o moderadas de pescado, los valores medios de mercurio en sangre en los sujetos expuestos no laboralmente estaban por debajo de los $3 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$, con un rango desde 0.03 a $10 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (Paccagnella et al., 1973; Turner, 1974; Den Tonkelar, 1974; Cigna Rossi et al., 1976; Bourcier et al., 1982). Se tiene pocos datos de los niveles de mercurio en sangre en sujetos expuestos. Smith et al. (1970) encontraron valores por debajo de los $5 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ en un total de 117 individuos.

Lauwerys et al. (1973) encontraron valores medios de $0.65 \pm 0.11 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ en un total de 23 sujetos, mientras que Roels et al. (1982) encontraron valores medios de $0.23 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$, con un rango de 0.05 a 0.59 , en un total de 47 individuos.

Smith et al. (1970) encontraron correlaciones significativas entre los niveles de mercurio en sangre y el ambiental, sobre la base de los valores grupales.

Stopford et al. (1978) encontraron una correlación significativa entre los valores de mercurio en sangre y los valores medios de la exposición microambiental, determinados en los cinco días anteriores, pero no con los valores de la exposición microambiental determinados en el día en que se tomaron las muestras para valorar el mercurio en sangre (HgS).

Lindstedt et al. (1979) también encontraron una correlación significativa entre los niveles individuales de mercurio en sangre, a la mitad de la semana, y los niveles medios del mercurio ambiental de la semana anterior. Los autores encontraron que los niveles ambientales de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ se correspondían con los de mercurio en sangre de $30\text{-}35 \mu\text{g}/\text{L}$, de acuerdo con los hallazgos de Smith et al. (1970), quienes calcularon que para valores ambientales de 0.10

mg/m³ correspondían valores de mercurio en sangre de 60 µg/L (valores grupales).

En el estudio de Smith et al. (1970), considerando valores de grupo, había una correlación buena entre el mercurio en sangre y orina, estableciéndose una relación de 0'3 entre las dos variables. Sin embargo, en otros estudios no se encontró ninguna correlación entre estos dos parámetros (Stopford et al., 1978; Lindstedt et al., 1982).

Stopford et al. (1978), sugirieron que la relación entre el mercurio urinario y sanguíneo podría de alguna forma estar influenciado por la duración de la exposición y por el distinto comportamiento cinético en los dos compartimientos, aunque el mercurio en sangre refleje una parte de los depósitos en los tejidos, como se demostró al encontrar valores elevados de mercurio en sangre en sujetos sin exposición durante seis años (Goldwater y Nicolau, 1966).

No se han propuesto valores límite de mercurio en sangre para los sujetos expuestos laboralmente. Se propuso un valor de 1 µg/100 mL como "Nivel de acción para evaluar la salud" (Miller et al., 1975) que debería proteger frente a las alteraciones subclínicas del sistema nervioso central.

Roels et al. (1982) encontraron un incremento en la frecuencia de anomalías en las pruebas psicométricas, a niveles de mercurio en sangre entre 1 y 2 µg/100 mL.

Los resultados de un estudio experimental en humanos, con mercurio marcado, sugieren que los niveles de mercurio en sangre podrían ser un indicador de la exposición reciente, al contrario que el mercurio urinario, que podría ser un índice de la acumulación renal (Cherian et al., 1978). Además, el hecho de encontrar que los niveles elevados de mercurio en sangre, en los sujetos no

expuestos durante períodos tan largos como seis años, sugiere, no obstante, que existe una relación entre el mercurio en sangre y los depósitos de este metal en los tejidos (Goldwater y Nicolau, 1966).

Indicadores de efecto

En términos generales debe subrayarse que algunos síntomas, tales como anorexia, pérdida de peso, temblor e insomnio, correlacionaron bien con el grado de exposición, mientras que con otros síntomas la correlación fue menor (Smith, 1970).

Respecto a los indicadores específicos de efectos, puede decirse que por el momento no se han encontrado parámetros bioquímicos que permitan el control biológico de los individuos expuestos, especialmente en relación con las posibles lesiones biológicas precoces cuando las alteraciones son aún reversibles.

Sin embargo, existe discrepancia cuando se considera un grupo de trabajadores expuestos. En realidad, la investigación epidemiológica ha demostrado, por ejemplo, que existen correlaciones significativas entre la exposición a mercurio y la inhibición de la colinesterasa eritrocitaria (Wada et al., 1969; Lauwerys y Buchet, 1973). No obstante, los datos de la bibliografía no están de acuerdo en el papel que desempeñan las colinesterasas eritrocitarias (Foà et al., 1976).

También existe una evidencia de la inhibición de la (Na⁺K⁺)-AT-Pasa, de la membrana de las células rojas, con el aumento de la LDH en sangre y orina, especialmente en las fracciones 4a y 5a (Singerman y Catalina, 1971).

La amplia dispersión de los resultados individuales excluye, en realidad, el uso de la determinación de las enzimas anteriormente citadas como índices individuales de los efectos precoces debidos

a la absorción del mercurio inorgánico. Despertó interés el hecho de que en algunas investigaciones, realizadas en las poblaciones expuestas laboralmente a los vapores de mercurio, se hayan confirmado las afirmaciones previas con respecto a la selectividad de la acumulación del Hg a nivel lisosomal. En los sujetos expuestos a concentraciones inferiores a $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ se encontraron incrementos significativos en la actividad plasmática de algunas hidrolasas ácidas lisosomales (β -glucosidasa, β -galactosidasa, β -glucuronidasas, N-acetil glucosamidasa) (Lauwerys y Buchet, 1973; Foà et al., 1976).

Como ya se ha mencionado, durante la exposición crónica a mercurio elemental e inorgánico, el órgano crítico es el sistema nervioso central, confirmándose por varios síntomas, pero sobre todo por las alteraciones en el comportamiento psicomotor (Skerfving y Vostal, 1972).

Se han realizado intentos para evaluar los signos precoces de estos cambios, en personas expuestas en relación con los índices de dosis. Los ensayos utilizados comprenden pruebas psicométricas y análisis de la función intelectual y de personalidad en los sujetos expuestos.

Se encontró una correlación significativa entre el comportamiento en las pruebas psicomotoras y el mercurio urinario (Chaffin et al., 1973). También los resultados de las pruebas mecánicas y de memoria visual, y las de habilidad psicométrica y personalidad, se correlacionaron bien con el número de veces al año, después de los diez últimos, en las que el mercurio urinario había excedido de los $100 \mu\text{g}/\text{L}$ (Forzi et al., 1976). De un modo parecido, los resultados de las pruebas psicométricas se correlacionaron con el número de picos obtenidos de mercurio en orina, por encima de $0.5 \text{ mg}/\text{L}$, observados anteriormente a los 3, 6 y 12 meses. Angotzi et al. (1980) encontraron diferencias significativas en la inteligencia perceptiva, pruebas de habilidad psicométrica y de memoria, y en los ensayos de personalidad (especialmente en aquellos de contenido

socioemocional), en un grupo de sujetos que habían tenido niveles de mercurio urinario por encima de los 50 $\mu\text{g/L}$ tres veces al año, comparado con un grupo control.

Los estudios neurofisiológicos de Chaffin et al. (1974) y Langolf et al. (1978) mostraron una reducción en las frecuencias electro-miográficas hacia los niveles más bajos, que correlacionaban con el incremento en los niveles de mercurio urinario. Estos mismos autores observaron un aumento en las frecuencias medias del temblor (estudiadas por análisis espectral) que correlacionaban con los niveles de mercurio en orina.

Se ha encontrado una buena correlación entre las alteraciones en los parámetros electrofisiológicos (especialmente la velocidad de conducción) y el índice de riesgo, calculado sobre la base de las concentraciones de mercurio ambiental y el tiempo de ocupación de los trabajadores en una planta de cloroálcali después de exposiciones prolongadas. Las alteraciones electrofisiológicas correlacionaron bien con los signos objetivos y síntomas que afectan a las neuronas motoras (Gilioli et al., 1976). El mismo estudio también puso de manifiesto la aparición de signos clínicos precoces correspondientes a la vaina de las fibras nerviosas sensitivas.

Compuestos orgánicos

Indicadores de dosis

Mercurio en sangre

Hay muy pocos datos disponibles de las concentraciones de mercurio en sangre de trabajadores expuestos a los compuestos orgánicos de mercurio.

En un estudio de Goldwater (1973) en 7 trabajadores expuestos durante 6 semanas a cloruro de metil-oxietilmercurio, se encon-

traron valores medios de mercurio en sangre de $65 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (rango $34\text{-}109 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$) sin signos clínicos o síntomas.

Casi todos los datos de mercurio en sangre en sujetos expuestos a los compuestos de mercurio orgánico corresponden a situaciones no laborales.

Existe una gran cantidad de datos procedentes de las intoxicaciones colectivas, ocurridas en la población general, causadas por el consumo de alimentos conteniendo compuestos orgánicos de mercurio. En poblaciones de pescadores que consumían pescado conteniendo metilmercurio (Minamata), se encontraron niveles de mercurio en sangre de hasta $60 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$, sin ningún signo o síntoma que pudiera atribuirse a una intoxicación por mercurio (Brike, 1973; Skerfving, 1974; Clarkson et al., 1976).

En las poblaciones intoxicadas con cereales tratados con plaguicidas organomercuriales, se encontró una correlación significativa entre el mercurio en sangre y la frecuencia de síntomas de parestesia, idéntica a la correlación encontrada entre esta última y el contenido corporal.

La concentración umbral de mercurio en sangre a la que ocurre la parestesia en grado superior al nivel basal, se calculó estar entre 24 y $48 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (Bakir et al., 1973). De los datos obtenidos en la población de Nigata, el umbral de aparición de los síntomas estaba entre 20 y $40 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (WHO, 1976). No hay estudios similares a éstos para sujetos expuestos laboralmente.

Se han aplicado extrapolaciones matemáticas para utilizar los datos obtenidos en intoxicaciones colectivas al campo laboral. Se calculó que los primeros efectos clínicos, es decir, la parestesia, ocurre a niveles de $5 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso por día en el caso de la ingestión por los alimentos. Sobre la base de un volumen de aire inhalado al día de 10 m^3 en el puesto de trabajo durante 225 días

laborales, con un 80% de retención de los productos de mercurio, el TLV que correspondería a este nivel de consumo sería de 0'07 mg/m³ (WHO, 1976).

Mercurio en orina

El metilmercurio (MeHg) se excreta en cantidades muy pequeñas en la orina y la concentración en este fluido biológico está fácilmente enmascarada por el mercurio inorgánico presente. Por lo tanto, el mercurio en orina no es un buen indicador de la dosis interna del MeHg (Berlin, 1979).

Mercurio en pelo

El pelo es un material biológico extremadamente útil para la evaluación de la exposición a los compuestos orgánicos. El metilmercurio se concentra en el pelo a una velocidad mucho más elevada que en el organismo o en la sangre. Se ha establecido una correlación lineal entre los niveles de mercurio total en sangre y los niveles de mercurio en pelo, con relaciones desde 1:300 (Berglund et al., 1971; Nordberg y Skerfving, 1971) a 1:500 (Tsubaki, 1971). Los niveles en pelo pueden, por lo tanto, utilizarse como un indicador de "dosis" en el organismo entero así como en el cerebro, y es por consiguiente un parámetro inestimable en la vigilancia de las poblaciones generalmente expuestas. Sin embargo, debido a que el crecimiento del pelo no se realiza a velocidad uniforme, puede sufrir, obviamente, contaminación externa, por lo que **hay que tener precaución en la evaluación de este parámetro. Por esta razón, y dado que la contaminación externa es muy común en la ambientes de trabajo, y que el mercurio puede unirse de forma estable con la grupos -SH de la queratina, este método no es adecuado para el control de la exposición laboral.** No obstante, la estimación secuencial de los valores de mercurio en segmentos de pelo de 2'5 cm. de largo, tomado de mujeres involucradas en la epidemia de Irak (Katzantzis et al., 1976), ha proporcionado información sobre el período de

acumulación del mercurio, resultando ser de un año anterior a la toma de las muestras de pelo.

CONCLUSIONES

El metabolismo y la toxicología de los vapores de mercurio y compuestos inorgánicos de mercurio difieren sustancialmente comparados con los compuestos orgánicos, a los cuales, además, está principalmente expuesta la población en general. Además, el significado de los indicadores biológicos difiere, dependiendo de si la exposición fue a los compuestos orgánicos o inorgánicos de mercurio.

Para los sujetos expuestos laboralmente a los vapores de mercurio y mercurio inorgánico, la determinación más ampliamente utilizada como indicador de dosis interna es el mercurio en orina (HgU), que, al menos para un grupo base, correlaciona con las concentraciones ambientales. En los estudios citados más recientemente, se ha establecido una relación 1:1 entre el mercurio en aire (HgA) determinado con muestreadores personales y el HgU en $\mu\text{g/L}$. Los niveles de HgU se utilizan como indicador de la exposición después de un período de latencia entre 6 meses y un año desde el comienzo de la exposición. Después de cesar la exposición los niveles de HgU disminuyen progresivamente, sin embargo, en el cerebro (órgano crítico) permanecen elevados durante un período largo de tiempo (años).

Hay pocos datos disponibles sobre la fiabilidad del HgS como indicador de la exposición, dado que se han realizado muy pocos estudios en este sentido.

En algunos estudios se encontró una correlación buena entre los valores HgU y HgS. En la exposición a los compuestos orgánicos de mercurio, la única determinación generalmente aceptada como válida para el control biológico es el HgS, que es un indicador total

de la exposición para la población trabajadora, reflejando la cantidad de mercurio absorbido por inhalación y a través de la piel, que en el caso de los compuestos orgánicos es una de las principales vías de absorción. Sin embargo, el HgU es de muy poco valor, ya que el mercurio orgánico se elimina escasamente por la orina.

En es estado actual de conocimiento se puede decir que no hay indicadores disponibles que sean capaces de revelar un efecto biológico reversible, ya sea a la exposición de los vapores de mercurio o a los compuestos orgánicos de este metal.

INVESTIGACIONES NECESARIAS

Se dan las recomendaciones siguientes para continuar la investigación, tanto para las exposiciones a mercurio orgánico como al inorgánico:

- Evaluación de las relaciones entre el HgA y el HgU y HgS, midiendo el HgA con muestreadores personales.
- Estudiar el comportamiento del HgS y HgU en relación con la duración de la exposición y evaluar la relación entre el HgS, HgU y la exposición integrada (dosis x tiempo).
- Estudio de la relación entre los indicadores de dosis interna HgU y HgS y:
 - Enzimas plasmáticas derivadas del lisosoma.
 - Pruebas del comportamiento.
 - Pruebas del daño neurológico precoz.

ACGIH (1984): "Threshold limit values for chemicals substances in work air adopted by the American Conference of Governmental Industrial Hygienist for 1984". Cincinnati.

Al-Damluji, S. F. (1976): "The Clinical Committee on Mercury Poisoning". En: Conference on Intoxication due to Alkylmercury Treated Seed 1971-1972 Outbreak in Iraq-Bagdad, 1974. *WHO Suppl.*, Vol. 53, pp. 65-81. Geneva, 1976.

Angotzi, G.; Cassitto, M. G.; Camerino, D.; Cioni, R.; Desideri, E.; Franzinelli, A.; Gori, R.; Loi, F.; Sartorelli, E. (1980): "Rapporti tra esposizione a mercurio e condizioni di salute in un gruppo di lavoratori addetti alla distillazione di mercurio in uno stabilimento della provincia di Siena". *Med. Lav.*, 71, 463-481.

Bakir, F.; Damluji, S. F.; Amin-Zaki, L.; Mrthada, M.; Khaldi, A.; Al-Rawi, N. Y.; Tikriti, S.; Dahir, H. I.; Clarkson, T. W.; Smith, J. C.; Doherty, R. A. (1973): "Methylmercury poisoning in Iraq". *Science*, 181, 230-241.

Baldi, G.; Vigliani, E. C.; Zurlo, N. (1953): "Mercurialismo cronico nei cappellifici". *Med. Lav.*, 44, 161.

Bell, Z. G.; Lovejoy, H. B.; Vizena, T. R. (1973): "Mercury exposure evaluations and their correlations with urine mercury excretion, 3. Time-weighted average (TWA) mercury exposure and mercury urine levels". *J. Occup. Med.*, 15, 501.

Berglund, F.; Berlin, M.; Birke, G.; Cederlof, R.; Von Euler, U.; Friberg, L.; Holmstedt, B.; Jonsson, E.; Luning, K. C.; Ramel, C.; Skerfving, S.; Swensson, A.; Tejning, S. (1971): "Methylmercury in fish: A toxicologic-epidemiologic evaluation of risks". *Nord, Hyg. Tidskr.*, suppl. 4.

Berlin, M. (1963): "Renal uptake, excretion and retention of mercury. II. A study in the rabbit during infusion of methyl and phenyl mercuric compounds", *Arch. Environ. Health*, 6, 626.

Berlin, M. (1979): "Dose-response relations and diagnostic indices of mercury concentrations in critical organs upon exposure to mercury and mercurials". En: *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals*. Nordberg, G. F. (Ed.), Elsevier Scientific Publishing Company. Amsterdam, pp. 235-245.

Berlin, M.; Fazackerly, J.; Nordberg, G. (1969): "The uptake of mercury in the brains of mammals exposed to mercury vapor and to mercuric salts". *Arch. Environ. Health*, 18, 719.

Berlin, M.; Jerksell, L. G.; Von Ubisch, H. (1966): "Uptake and retention of mercury in the mouse brain. A comparison of exposure to mercury vapor and intravenous injection of mercuric salts." *Arch. Environ. Health*, 12, 33-42.

Berlin, M.; Ullberg, S. (1963): "Accumulation and retention of mercury in the mouse. I. An autoradiographic study after a single intravenous injection of mercuric chloride". *Arch. Environ. Health*, 6, 589.

Berlin, M.; Ullberg, S. (1963): "Accumulation and retention of mercury in the mouse. II. An autoradiographic comparison of phenylmercuric acetate with inorganic mercury". *Arch. Environ. Health*, 6, 602.

Birke, G.; Johnels, A. G.; Plantin, L. O., et al. (1972): "Studies of humans exposed to methyl mercury through fish consumption". *Arch. Environ. Health*, 25, 77.

Bourcier, D. R.; Sharma, R. P.; Drown (1982): "A stationary cold vapor method for atomic absorption measurement of mercury in blood and urine used for exposure screening". *Am. Ind. Hyg. Ass. J*, 43, 329.

Brown, J. R.; Kulkarni, M. V. (1967): "A review of the toxicity and metabolism of mercury and its compounds". *Med. Serv. J. Can.*, 23, 786-808.

Browning, E. (1969): "Toxicity of industrial metals". London.

Buchet, J. P.; Roels, H.; Bernard, A.; Lauwerys, P. (1980): "Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury". *JOM*, 22, 241-250.

Cassano, G. B.; Viola, P. L.; Ghetti, B.; Amaducci, L. (1966): "The distribution of inhaled mercury (Hg-203) vapours in the brains of rats and mice". *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 28, 308.

Cassitto, M. G.; Gilioli, R. (1980): "Mercurio e sistema nervoso". *G. Ital Med. Lav.*, 2, 181-186.

Chaffin, B.; Miller, M. (1974): "Behavioral and neurological evaluation of workers exposed to inorganic mercury". En: Xintara, C. (Ed.): *Behavioral toxicology* pp. 297-313. National Institute for Occupational Safety and Health. Washington, D. C.

Cigna-Rossi, L.; Clemente, G. F.; Santaroni, G. (1976): "Mercury and selenium distribution in a defined and in its population". *Arch. Environ, Health*, 31, 160-165.

Clarkson, T. W. (1971): "Epidemiological and experimental aspects of lead and mercury contamination of food". *Food Cosmet Toxicol.*, 9, 229.

Clarkson, T. W. (1972): "The pharmacology of mercury compounds". En: *Annual Review of Pharmacology*, 12, 375-406. Elliot, H. W. (Ed.). Palo Alto, Annual Reviews, Inc.

Clarkson, T. W. (1972): "Recent advances in the toxicology of mercury with emphasis on the alkylmercurials". C.R. T. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1, 203.

Clarkson, T. W.; Gatzky, J.; Dalton, C. (1961): "Studies on the equilibrium of mercury vapor with blood". Division of Radiation Chemistry and Toxicology, University of Rochertes, Atomic Energy Project. Rochester, New York, UR-582, p. 64.

Clarkson, T. W.; Marsh, D. O. (1976): "The toxicity of methylmercury in humans: dose-response relationships in adult populations". En: *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals*. Nordberg, G. F. (Ed.), pp. 246-261. Elsevier Scientific Publishing Company. Amsterdam.

Daniel, J. W.; Gage, J. C, Lefevre, P. A. (1971): "He metabolism of methoxyethylmercury chloride in the rat". *Biochem. J.*, 121, 411-415.

Davis, L. E.; Wands, J. R.; Weiss, S. A.; Price, D. L.; Girling, E. F. (1974): "Central nervous system intoxication from mercurous chloride laxatives. Quantitative, histochemical and ultrastructural studies". *Arch, Neurol.* (Chic.), 30, 428-431.

Den Tonkelaar, E, M.; Van Esch, G. J.; Hofman, B. (1974): En: *Proceeding of an International Sumposium on Recent Advances in the Assessment of the Health Effects of En vironmental Pollution*. Vol. 2, pp. 1.017-1.027. París, CEC Luxembourg.

EUROSTAT: *EC raw materials balance sheets 1979-1982*, p. 180. Office for official publications of the European Communities. Luxembourg, 1985.

Foà, V.; Caimi, L. (1977): "Palotogia da mercurio e suoi composti". En: *Trattato di medicina del lavoro*, Sartorelli, E. (Ed.), Piccin Editore. Padova, pp. 353-376.

Foà, V.; Caimi, L.; Amante, L.; Antonini, C.; Gattinoni, A., Tettamanti, G.; Lombardo, A.; Giuliani, A. (1976): "Patterns of some lysosomal enzymes in the plasma and of proteins in urine of workers exposed to inorganic mercury". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 37, 115-124.

Forzi, M.; Cassitto, M. G.; Bulgheroni, C.; Foà, V. (1976): "Psychological measures in workers occupationally exposed to mercury vapors. A validation study." En: *Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs*. Vol. 2, pp. 164-172, Elsevier, Amsterdam.

Friberg, L.; Nordberg, G. F. (1972): "Inorganic mercury. Relations between exposure and effects", En. *Mercury in the Environment. A Toxicological and Epidemiological Appraisal*. Friberg, L., and Vostal, J, (Eds.), pp. 130-140, CRC Press, Cleveland.

Friberg, L.; Voscal, J. (1975): En. *Mercury Environment. A Toxicological and Epidemiological Appraisal*. CRC Press, Cleveland.

Gage, J. C. (1975): *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 32, 225-238.

Gambini, G. (1978): "Correlazione fra concentrazioni di vapori di mercurio inorganico nell'aria, idrargiruria e sintomi di mercurialismo cronico in un impianto cloro-soda con celle elettrolitiche a catodo di mercurio". *Med. Lav., Suppl.* 3, 379-392.

Gilioli, R.; Bulgheroni, C.; Caimi, L., Foà, V.; Filippini, C.; Boiardi, A.; Bussone, G.; Auarti, N.; Boeri, R. (1976): "Correlation between subjective complaints and objective neurophysiological findings in workers of a chloralkali plant". En: *Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs*. Vol. 2, pp. 157-104. Elsevier, Amsterdam.

Goldwater, L. J.; Lade, A. C.; Jacobs, M. 1 (1964): "Absorption and excretion of mercury in man. VII. Significance of mercury in blood". *Arch. Environ. Health*, 9, 735-741.

Goldwater, L. J.; Nicolau, A. (1966): "Absorption and excretion of mercury in man. IX. Persistence of mercury in blood and urine following cessation of exposure". *Arch. Environ. Health*, 12, 196.

Hamilton, A.; Hardy, H. L. (1949): "Mercury". En: *Industrial Toxicology* Hoeber O. B. Inc. Publ., New York, pp. 104-126.

Hursh, J. B.; Clarkson, T. W.; Cherian, M. G.; Vostal, J. J.; Vander Mallie, R. (1976): "Clearance of mercury (Hg-197, Hg-203) vapor inhaled by human subjects". *Arch. Environ. Health*, 31/6, 302-309.

Kazantzis, G.; Al-Mufti, A. W.; Al-Jawad, A.; Al-Shahwani, Y.; Majid, M. A., Mahmoud, R. M.; Soufi, M.; Tawfia, K.; Ibrahim, M. A.; Dabagh, H. (1976): "Epidemiology of organomercury poisoning in Iraq. Relationship of mercury levels in blood and hair to exposure and to clinical findings". En: Conf. on intoxication due to alkylmercury-treated seed. Bagdad, Iraq, 9-13 September 1974. Geneva, WHO, *Bull of WHO*, Suppl. Vol. 53, 37-48.

Kubasik, N. P.; Sine, H. E.; Volosik, H. T. (1972): "Rapid analysis for total mercury in urine and plasma by flameless atomic absorption analysis". *Clin. Chem.*, 18, 132.

Kitamura, S.; Sumino, K.; Hayakawa, K.; Shibata, T. (1976): "Dose-response relationship of methylmercury". En: *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals*. Nordberg, G. F. (Ed.). Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, pp. 262-272.

Langolf, G. D.; Chaffin, D. B.; Henderson, R.; Whittle, H. P. (1978): "Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quan-

titative tests of tremor and neuromuscular function". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 39, 976-984.

Lauwerys, R.; Buchet, J. P. (1973): "Occupational exposure to mercury vapors and biological action". *Arch. Environ. Health*, 27,65-68.

Levine, S. P.; Cavender, G. D.; Langolf, G.; Albers, J. W. (1982): "Elemental mercury exposure, peripheral neurotoxicity". *Brit. J. Ind. Med.*, 39, 136-139.

Lie, A.; Gundersen, N.; Korsgaard, K. J. (1982): "Mercury in urine. Sex, age and geographic differences in a reference population". *Scand. J. Work. Environ. Health*, 8,129-133.

Lindstedt, G.; Gottberg, I.; Homgren, B.; Jonsson, T.; Karlsson, G. (1979): "Individual mercury exposure of chloroalkali workers and its relation to blood and urinary mercury levels". *Scand. J Work. Environ. Health*, 5, 59-69.

Lovejoy, H. B.; Bell, Z. G.; Vizona, T. R. (1973): "Mercury exposure evaluations and their correlations with urine mercury excretion. IV. Elimination of mercury by sweating." *J. Occup. Med.*, 15, 590.

Magos, L. (1967): "Mercury-blood interaction and mercury uptake by the brain after vapor exposure". *Environ. Res.*, 1, 323.

Magos, L. (1968): "Uptake of mercury by the brain". *Br. J. Ind. Med.*, 25, 315.

Mago, L.; Sugata, Y.; Clarkson, T. W. (1974): "Effects of 3-amino-1,2,4-triazole on mercury uptake by *in vitro* human blood samples and by whole rats". *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28, 367-373.

Miettinen, J. K. (11971): "Absorption and elimination of dietary mercury (Hg⁺²) and methylmercury in man". En: *Mercury, Mercurials and*

Mercaptans. Miller, M. W., and Clarkson, T. W. (Eds). Charles & Thomas Publisher, Springfield, III (U.S.A.), 233-243.

Miller, J. M.; Chaffin, D. B.; Smith, R. G. (1973). "Subclinical psychomotor and neuromuscular changes in workers exposed to inorganic mercury". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J*, 36, 725-733.

Nakaaki, K. (1975): "On biological evaluation of inorganic mercury exposure by urinary levels". Communication at the XVIII Internat. Congr. Occup. Health, Brighton (UX.), 14-19 September 1975.

Nielsen-Kudsk, F. (1971): "Biological oxidation of elemental mercury". En: *Mercury, Mercurials and mercaptans*, Miller, M. W., and Clarkson, T. W. (Eds.), Charles & Thomas Publisher, Springfield, III (U.S.A.), 355-371.

Nordberg, G. F.; Skerfving, S. (1971): "Metabolism". En: *Mercury, Mercurials and Mercaptans*. Miller, M. W., and Clarkson, T. W. (Eds.), Charles & Thomas Publisher, Springfield, 111 (U.S.A.), 29-92.

Paccagnella, R.; Prati, L.; Gigoni, A. (1973): En: *Proceeding of the international symposium on the problems of contamination of man and his environment by mercury and cadmium*. CEC, Luxembourg, 1973, pp. 463-479.

Piotrowki, J. K.; Trojanowska, B.; Mogilnicka, E. M. (1975): "Excretion kinetics and variability of urinary mercury in workers exposed to mercury vapours". *Int Arch. Occup. Environ. Health*, 35, 245-256.

Popescu, H. L; Negru, L.; Lancranjan, I. (1979): "Chromosome aberration induced by occupational exposure to mercury". *Arch. Env. Health*, 34, 461-463.

Rahola, T.; Hattula, T.; Korolainen, A.; Miettinen, J. K. (1973): *Ann. Clin. Res.*, 5, 214.

Roels, H.; Lauwerys, R.; Buchet, J. P.; Bernard, A.; Barthels, A.; Oversteyns, M.; Gaussin, J. (1982): "Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed to elemental mercury". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 50, 77-93.

Seaton, A.; Bishop, C. M. (1978): "Acute mercury pneumonitis". *Brit. J. Ind. Med.*, 35, 258.

Singerman, A.; Catalina, R. L. (1971): "Exposure to metallic mercury: enzymatic studies". En: *Proceeding of XVI Int. Congr. Ocup. Health*, 554-557.

Skerfving, S. (1972): "Organic mercury compound. Relation between exposure and effects". En: *Mercury in the Environment A. Toxicological and Epidemiological Appraisal*, Friberg, L., and Vostal, J. (Eds). CRC Press, Cleveland, Ohio (U.S.A.), 141-168.

Skerfving, S.; Vostal, J. (1972): "Symptoms and signs of intoxication". En: *Mercury in the Environment. A. Toxicological and Epidemiological Appraisal*. Friberg, L.; Vostal, J. (Eds.). CRC Press, Cleveland, Ohio (U.S.A.), 93-108.

Skerfving, S.; Hansson, K.; Mangs, C.; Lindston, J., Ryman, N. (1974): "Methylmercury-induced chromosome damage in man". *Environ. Res.*, 7, 83-98.

Skerfving, S.; Cooplestone, J. F. (1976): "Poisoning caused by the consumption of organomercury-dressed in seed in Iraq". *WHO*, 54, 101-112.

Smith, R. G. (1968): "Studies of workers exposed to mercury in chlorine industry. Working paper of the Symposium on MAC values". Stockholm (Sweden).

Smith, R. G.; Vorwald, A. J.; Patil, L. S.; Mooney, T. F. (1970): "Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 31, 687.

Stopford, W.; Bundy, S. D.; Goldwater, L. S.; Bittikofer, J. A. (1978): "Microenvironmental exposure to mercury vapor". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 39, 378-384.

Sumino, L.: "Proceedings of the Conference on Heavy Metals in the Aquatic Environment". Nashville, Tenn. (U.S.A.), en imprenta.

Suzuky, T.; Shishido, S. (1974): "Changes of levels of urinary organic mercury in groups with varying extents of inorganic mercury exposure". *Tohoky J. Exp. Med.*, 112, 101.

Swensson, A.; Lundgren, K. D.; Lindstrom, O. (1965): "Distribution and excretion of mercury compounds after single injection". *Arch. Environ. Health*, 20, 432.

Takahata, N.; Hayashi, H.; Watanabe, B.; Anso, T. (1970): "Accumulation of mercury in the brains of two autopsy cases with chronic inorganic mercury poisoning". *Folia Psychiat, Neurol. Jap.*, 24,59-69.

Teisinger, J.; Fiserova-Bergorova, V. (1965): "Pulmonary retention and excretion of mercury vapours in man". *Ind. Med. Surg.*, 34, 580.

Tsubaki, T. (1971): "Clinical and epidemiological aspects of organic mercury intoxication". En: *Proceedings of the Symposium on Mercury in Man's Environment*. Ottawa, February 1971, Royal Society of Canada, Ottawa, 131-136.

Turner, M. D.; Marsh, D. O.; Rubio, C. E. (1974): En: *Proceedings of the First International Congress on Mercury*. Barcelona, 1974, Vol. 2, 229-234.

Verschaeve, L. (1979): "Investigation on leukocytes of workers exposed to metallic mercury". *Environ. Mutagen.* 1/4, 259-268.

Vostal, J.; Heller, J. (1968); "Renal excretory mechanisms of heavy metals. I. Transtubular transport of heavy metal ions in the avian kidney". *Environ, Res.*, 2, 1 -10.

Vroom, F. Q; Greer, M. (1972): "Mercury vapour intoxication". *Brain*, 95, 305-318.

Wada, O.; Toyokawa, K.; Suzuki, T. (1969): "Response to a low concentration of mercury vapour. Relation to human porphyrin metabolism." *Arch. Environ. Health*, 19, 485.

Watanabe, S. (1969): "Mercury in the body ten years after longterm exposure to mercury". En: *Proceedings of Int. Congr. Occup. Health.* Tokyo (Japan), 14, 552.

Weed, R.; Eber, J.; Rothstein, A. (1962): "Interaction of mercury with human erythrocytes". *J. Gen. Physiol.*, 45, 395.

WHO (1974): "Baghdad Meeting World Health Organisation Conference on Intoxication Due to Alkylmercury Treated Seed." Baghdad (Iraq), 1974.

WHO (1976): "Environmental Health Criteria. 1. Mercury. World Health Organisation." Geneva (CH), 1976.

WHO (1979): "Study Group on Internationally Recommended Health Based Permissible Levels in Occupational Exposure to Heavy Metals. Inorganic Mercury." World Health Organisation, Geneva (CH), 1979.

WHO (1985): "Internationally recommended health-based occupational exposure limits: a programme in the World Health Organiza-

tion - El Batawi, M. A.; Goelzer, B. I. *M. Ann. Am. Conf. Ind. Hyg.*,
12,49-57.

EN PREPARACIÓN

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas organofosforados (EUR 10704 EN)**.

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

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

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

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

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 (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)**.

El control biológico es una de las formas más prometedoras para llevar a cabo un programa eficaz de la prevención de los efectos potencialmente tóxicos de los compuestos químicos en el ambiente laboral. Su característica más interesante consiste en la posibilidad de predecir las enfermedades de origen toxicológico en su fase inicial por medio de la determinación de los indicadores de dosis y efectos.

Se da una descripción del tipo y características de los indicadores para los compuestos químicos industriales tales como mercurio, plomo alquilico, DMF y plaguicidas. Se analizan las limitaciones y dificultades inherentes al control biológico, indicando los objetivos para investigaciones adicionales en este campo.

(De la edición en inglés)