



**ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY**



CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

DERIVADOS ALQUÍLICOS DE PLOMO:

EFFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE

DOCUMENTO PROVISIONAL

NOTA

El creciente uso de sustancias químicas, y en muchos casos, el mal uso que se hace de las mismas, han dado origen a serias preocupaciones entre los profesionales e instituciones relacionadas con diversos aspectos de la salud pública. La falta de material científico actualizado y específico, en español, ha sido obstáculo serio para el desarrollo de programas cuyo objetivo es determinar la magnitud de los problemas de salud que están asociados con la producción, el transporte, el almacenamiento, el uso y el desecho de sustancias químicas sintéticas, como también los encaminados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicados con estas sustancias.

A fin de satisfacer esta necesidad, el Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO) en colaboración con la Agencia de Protección Ambiental (EPA), inicia la publicación de la presente serie de documentos, traducidos al español a partir de los borradores originales en inglés, sin modificaciones de sus contenidos.

Esperamos que estos documentos coadyuven a encauzar el interés y la preocupación de autoridades e investigadores y que redunde en el desarrollo de programas y la toma de decisiones que contribuyan a preservar la salud de la población de los países de la Región de las Américas de habla hispana.

**Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO)
OPS/OMS**

Esta publicación recoge las opiniones de sus autores y no representa necesariamente el criterio ni la política del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud ni del Programa de Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.

La presente publicación se pudo llevar a cabo gracias a la contribución de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos de América, en especial al apoyo del Environmental Criteria and Assessment Office, según contrato No. CR812894-01-0.

ECO
QV
627
Bla

MFN= 822
GT3 1/ESP/QPS/ECO/QV 627/DAP/1988



ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY

**DERIVADOS ALQUÍLICOS
DE PLOMO:**

EFFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE

DOCUMENTO PROVISIONAL

Karen Blackburn
Christopher Derosa
Jerry Stara



CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

Titulo original en inglés:

**Health and Environmental Effects
Profile for Lead Alkyls**

**United States
Environmental Protection Agency**

Borrador final
ECAO-CIN-P133
Julio, 1985

Revisión técnica a cargo de la:
Dra. Nilda A. G. G. de Fernicola
Consultora en Toxicología ECO/OPS/OMS.

NOTAS ACLARATORIAS

Este documento es un borrador preliminar. No ha sido publicado formalmente por la Agencia de Protección Ambiental (U.S. EPA) y no se debe considerar que representa las políticas de la EPA. Se circula para que se hagan observaciones sobre su exactitud e implicación de sus políticas.

Este reporte es un borrador que se circula sólo con propósitos de revisión y no constituye la política de la Agencia. La mención de nombres oficiales o productos comerciales no constituye aprobación o recomendación para su uso.

INDICE

	Página
1. INTRODUCCION	1
1.1. Estructura y Número CAS	1
1.2. Propiedades físicas y químicas	1
1.3. Datos de producción	1
1.4. Datos de uso	2
2. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES	2
2.1. Agua	10
2.1.1. <i>Hidrólisis y degradación química</i>	10
2.1.2. <i>Fotólisis</i>	11
2.1.3. <i>Degradación microbiana</i>	11
2.1.4. <i>Transporte</i>	12
2.2. Aire	14
2.2.1. <i>Remoción química</i>	14
2.2.2. <i>Remoción física</i>	16
2.3. Suelo	17
2.4. Resumen	18
3. EXPOSICION	19
3.1. Agua	19
3.2. Alimento	20
3.3. Inhalación	20
3.4. Dérmica	21
4. FARMACOCINETICA	21
4.1. Absorción	21
4.2. Distribución	22
4.3. Metabolismo	25
4.4. Excreción	25
5. EFECTOS	27
5.1. Carcinogenicidad	27
5.2. Mutagenicidad	28
5.3. Teratogenicidad	29
5.4. Otros efectos sobre la reproducción	31
5.5. Toxicidad crónica	32

5.6. Otra información pertinente	36
6. TOXICIDAD ACUATICA	39
6.1. Efectos agudos	39
6.2. Efectos crónicos	40
6.3. Efectos sobre las plantas	40
6.4. Residuos	42
6.5. Otra información pertinente	43
7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES	43
7.1. Para humanos	43
7.2. Para ambientes acuáticos	44
8. EVALUACION DE RIESGO	44
9. CLASIFICACION DE CANTIDAD REFERIBLE (CR) CON BASE EN LA TOXICIDAD CRONICA	51
9.1. Clasificación de la cantidad referible (CR) basada en la toxicidad crónica	51
9.2. Peso de la evidencia y factor de potencia ($F = 1/ED_{10}$) carcinogénesis	61
10 REFERENCIAS	68

LISTA DE TABLAS

Núm.	Título	Página
1-1	Número CAS, peso molecular, fórmula empírica y estructura de alquilos de plomo	3
1-2	Propiedades físicas y químicas de tetraetilo y tetrametilo de plomo	4
1-3	Fabricantes de alquilos de plomo en los Estados Unidos	6
1-4	Datos de producción de los alquilos de plomo	7
6-1	Toxicidad aguda de tetraetilo y tetrametilo de plomo para organismos de agua dulce y salada	41
9-1	Toxicidad del tetraetilo de plomo. Resumen	52
9-2	Toxicidad del tetrametilo de plomo. Resumen	54
9-3	Resultados compuestos de la toxicidad del tetraetilo	62

de plomo	
9-4 Resultados compuestos de la toxicidad del tetrametilo de plomo	63
9-5 Dosis Efectiva Mínima (Minimun Effective Dose, MED) y cantidad referible (CR) del tetraetilo de plomo	64
9-6 Dosis Efectiva Mínima (Minimun Effective Dose, MED) y cantidad referible (CR) del tetrametilo de plomo	65
9-7 Prueba de carcinogenicidad del tetraetilo de plomo	66

LISTA DE ABREVIATURAS

Acido alfa-aminoisobutírico (Alpha-aminoisobutyric acid, AID)
 Peso corporal (Body weight, bw)
 Chemical Abstract Service (Chemical Abstract Service, CAS)
 Sistema nervioso central (Central nervous system, CNS)
 Resultado compuesto (Composite, score CS)
 Mediana de la Concentración Efectiva (Median effective concentration, CE₅₀)
 Nivel con efectos francos (Frank effect level, FEL)
 Coeficiente de absorción en el suelo estandarizado con respecto al carbono orgánico (Soils sorption coefficient standardized with respect to organic carbon, Koc)
 Concentración letal para 50% de los receptores (Concentration lethal to 50% of recipients, LC₅₀)
 Dosis letal para 50% de los receptores (Dose lethal to 50% of recipients, LD₅₀)
 Mediana del Tiempo Letal (Median lethal time, LT50)
 Nivel más bajo con efectos adversos observados (Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)
 Dosis efectiva mínima (Minimum effective dose, MED)
 Partes por millón (Parts per million, ppm)
 Partes por billón (Parts per trillion, ppt)*
 Cantidad referible (Reportable quantity, RQ)
 Valoración de dosis (Dose-rating value, RVd)
 Valoración de efectos (Effect-rating value, RVe)
 Intercambio de cromátidas hermanas (Sister-chromatid exchange, SCE)
 Nivel de exposición a corto plazo (Short-term exposed level,

STEL)

Valor umbral límite (Threshold limit value, TLV)

Promedio ponderado en el tiempo (Time-weighted average,
TWA)

Ultravioleta (Ultraviolet, UV)

Solubilidad en agua (Water solubility, WS)

Constantes de velocidad de fotólisis (Photolysis rate constants,
Ke)

1. INTRODUCCION

1.1. Estructura y Número CAS

El número de registro CAS, el peso molecular y la fórmula empírica de diversos alquilos de plomo están listados en la Tabla 1-1.

1.2. Propiedades físicas y químicas

Los compuestos inferiores de tetraalquilo de plomo, tales como tetrabutilo, tetraetilo, tetrametilo y tetrapropilo de plomo, son líquidos incoloros con un leve olor dulce (Malpass *et al.*, 1981). Son solubles en muchos solventes orgánicos, pero se consideran insolubles en agua. Únicamente para tetraetilo y tetrametilo de plomo se dispone de datos apropiados sobre propiedades físicas, estas propiedades son listadas en la tabla 2. Desde el punto de vista químico, los compuestos tetraorgánicos de plomo se descomponen en el metal plomo y radicales orgánicos libres a elevadas temperaturas o en presencia de luz. El oxígeno inhibe la descomposición térmica del tetraetilo de plomo favoreciendo la formación de óxido y no la liberación del metal (Shapiro y Frey, 1967).

1.3. Datos de producción

Los únicos alquilos de plomo fabricados en cantidades comercialmente importantes son tetraetilo, tetrametilo y tetra(etilmetilo) de plomo. Los fabricantes actuales y sus capacidades de producción son listadas en la Tabla 1-3. Los datos de producción disponibles están listados en la Tabla 1-4 (U.S. EPA, 1977). Los volúmenes de producción en los Estados Unidos de los alquilos de plomo en 1982 y 1983 son los siguientes (USITC, 1983, 1984):

(ventas)	(millones de libras)	
	1983	1982
Tetraetilo de plomo	146,3	224,2
Tetra(metil-etilo) de plomo	105,7	130,3

La producción del tetraetilo y el tetrametilo de plomo está decreciendo a causa de restricciones en las cantidades de plomo permitidas en la gasolina como aditivo y el uso creciente de gasolinas sin plomo (CMR, 1982). En los Estados Unidos se fabrica tetraetilo y tetrametilo de plomo principalmente por dos métodos (Malpass *et al.*, 1981; Hawley, 1977). El método más antiguo y más común usado, comprende la alquilación de la aleación plomo-sodio con el cloruro del alquilo apropiado, como se muestra en la siguiente reacción:



donde: R = alquilo.

En 1963, Nalco Chemical Co. introdujo la producción de los tetraalquilos de plomo por un método de electrólisis en que se usa un alquilo del reactivo de Grignard con un ánodo de gránulos de plomo.

1.4. Datos de uso

Casi todos los alquilos de plomo fabricados se emplean como aditivos antidetonantes (elevadores de octanaje) en gasolinas (Malpass *et al.*, 1981; CMR, 1982). La cantidad de tetraalquilo de plomo que se una a la gasolina varía con el uso, sin embargo una gasolina con plomo normal, corriente, que se vende en la mayoría de las gasolineras de los Estados Unidos contienen ~ 0,8 g de tetraetilo de plomo por galón (Lane, 1980).

2. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES

El destino de los alquilos de plomo en el ambiente dependerá de su capacidad para ser sometido a reacciones químicas, fotoquímicas y biológicas, y su transporte o distribución de una matriz ambiental a otra. La mayoría de los datos de que se

Números CAS, pesos moleculares, fórmulas empíricas y estructuras de los alquilos de plomo.

Sinónimo de alquilo de plomo	Número CAS	Peso molecular	Formula Empírica
Tetrabutilo de plomo Tetrabutilplumbano	1920-90-7	435.65	$C_{16}H_{36}Pb$
Tetraetilo de plomo Tetraetilplumbano	78-00-2	323.45	$C_8H_{20}Pb$
Tetrametilo de plomo Tetrametilplumbano	75-74-1	267.35	$C_4H_{12}Pb$
Tetrapropilo de plomo Tetrapropilplumbano	3440-75-3	379.54	$C_{12}H_{28}Pb$
Tetraetilo de plomo Trietilplumbano	5224-23-7	295.38	$C_8H_{16}Pb$
Hidruro de plomo trietilico			
Trimetilo de plomo Trimetilplumbano	7442-13-9	253.30	$C_3H_{10}Pb$
Tripropilo de plomo Tripropilplumbano	3440-75-3	337.46	$C_9H_{22}Pb$
Hidrotripilplumbano			
Trimetiletilo de plomo TMEP Trimetiletilplumbano	1762-26-1	281.31	$C_5H_{14}Pb$
Dimetildietilo de plomo DMDEP Dimetildietilplumbano	1762-27-2	295.38	$C_6H_{16}Pb$
Metiltrietilo de plomo MTEP Metiltrietilplumbano	1762-28-3	309.41	$C_7H_{18}Pb$

Cuadro 1-2

Propiedades físicas y químicas para el tetraetilo y tetrametilo de plomo.

Propiedad	Descripción	Referencia
Punto de fusión	Tetraetilo de plomo -136 °C	Verschueren, 1983
Punto de ebullición	se descompone 110/220 °C 198-202 °C 78 °C (10 mm Hg)	Verschueren, 1983 Hawley, 1977 Shapiro y Frey, 1967
Gravedad específica	1.6528 (20/4 °C)	Shapiro y Frey, 1967
Presión de vapor		Verschueren, 1983
a 20 °C	0.15 mm Hg	Weber <u>et al.</u> , 1981
a 20 °C	0.30 mm Hg	Feldhake y Stevens, 1963
a 20 °C	0.26 mm Hg (calculado de la ecuación de Antoine)	
a 25 °C	0.38 mm Hg (calculado de la ecuación de Antoine)	Feldhake y Stevens, 1983
Hidrosolubilidad en agua		
destilada		
a 0 °C	0.20 ppm	Feldhake y Stevens, 1983
a 26.6 °C	0.21 ppm	Feldhake y Stevens, 1963
a 31.5 °C	0.25 ppm	Feldhake y Stevens, 1963
a 37.5 °C	0.25 ppm	Feldhake y Stevens, 1963
a 20 °C	0.8 ppm	Verschueren, 1983
Hidrosolubilidad en agua		
de mar (filtrada)	20 ppm	Robinson y Rhodes, 1980
temperatura ambiente		
Punto de fusión	Tetraetilo de plomo -27° 5 °C	Verschueren, 1983
Punto de ebullición	se descompone a 110 °C	Verschueren, 1983

Cuadro 1-2

Propiedades físicas y químicas para el tetraetilo y tetrametilo de plomo.
(continuación)

Gravedad específica	1.995 (20/4 °C)	Shapiro y Frey, 1967
Presión de vapor		
a 20 °C	22.5 mm Hg	Verschueren, 1983
a 20 °C	22.5 mm Hg	Weber et al., 1981
Hidrosolubilidad en agua de mar	15 mg/l (Pb)	Verschueren, 1983
en agua destilada	9 mg/l	Tiravant y Boari, 1979
Factor de conversión (aire)	1 mg/m ³ = 8.61 ppm como Pb	Verschueren, 1983

Cuadro 1-3
Fabricantes de alquifios de plomo en los Estados Unidos^a

Fabricante	Ubicación ^b	Capacidad anual (millones de libras)	Alquifios de plomo
Dupont	Deepwater, NJ	143 29	tetraetilo de plomo tetrametilo de plomo
Ethyl Corp.	Baton Rouge, LA	231	tetraetilo de plomo
Nalco Chem. Co.	Freeport, TX	110	tetraetilo, tetrametilo y mezclas

^aFuente: SRI, 1984

^bDupont mantiene capacidad para mezclas con tetraetilo de plomo en Antioch, California. Ethyl Corp. mantiene instalaciones para mezclas en Pasadena, Texas.

Datos de producción de alquilicos de plomo^a b

Productor	Tipo de producción	Rango de producción (libras)
<u>Tetrametilo de plomo</u>		
Ethyl Corp. Daton Rouge, LA	fabricante	confidencial
Dupont Antioch, CA Deepwater, NJ	fabricante fabricante	1-10 millones confidencial
Nalco Chem. Freeport, TX	fabricante	confidencial
Mobil Oil New York, NY	importador	0,1-1,0 millones
<u>Tetraetilo de plomo</u>		
Ethyl Corp. Baton Rouge, LA Pasadena, TX	fabricante fabricante	confidencial confidencial
PPG Industries Beaumont, TX	fabricante	50-100 millones
Dupont Antioch, CA Deepwater, NJ	fabricante fabricante	50-100 millones confidencial
Nalco Chem. Freeport, TX	fabricante	confidencial

Quadro 1-4

Datos de producción de alquilicos de plomo^{a-b}
(continuación)

Esso Eastern Houston, TX	importador	10-100 mil
Mobil Oil New York, NY	importador	0,1-1,0 millones
<u>Tetrapropilo de plomo</u>		
Dupont Wilmington, DE	procesador	confidencial
<u>Tetrabutilo de plomo</u>		
Dupont Wilmington, DE	procesador	confidencial
<u>Trimetiletilo de plomo</u> PPG Industries Beaumont, TX	fabricante	1,0-10 millones
Dupont Antioch, CA Deepwater, NJ	fabricante fabricante	1,0-10 millones confidencial
Nalco Chem. Freeport, TX	fabricante	confidencial
<u>Dimetildietilo de plomo</u> PPG Industries Beaumont, TX	fabricante	10-50 millones

Cuadro 1-4

Datos de producción de alquílicos de plomo^{a b}
 (continuación)

DuPont Antioch, CA Deepwater, NJ	fabricante fabricante	10-50 millones confidencial
Nalco Chem. Freeport, TX	fabricante	confidencial
<u>Metiltriétilo de plomo</u>		
PPG Industries Beaumont, TX	fabricante	10-50 millones
Dupont Antioch, CA Deepwater, NJ	fabricante fabricante	10-50 millones confidencial
Nalco Chem. Freeport, TX	fabricante	confidencial

^aFuente: US EPA, 1977

^bNo se listaron datos sobre triétilo, trimetilo o tripropilo de plomo.

dispone corresponden a tetraetilo y a tetrametilo de plomo.

2.1. Agua

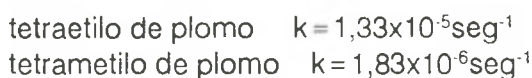
2.1.1. Hidrólisis y degradación química

En solución acuosa diluida, tetraetilo y tetrametilo de plomo se descomponen con la producción de una sal de trietilo, después otra de dietilo y finalmente plomo inorgánico (Verschuere, 1983):



donde R es CH₃ ó C₂H₅. Brown *et al.* (1975) estimaron que la hidrólisis de tetraetilo de plomo en agua con pH 7 a 40°C requiere ~ 8 días de vida media, con la producción de (C₂H₅)₃PbOH.

En agua de mar, tetraetilo y tetrametilo de plomo son inestables (Maddock y Taylor, 1980). La degradación es rápida en la formación de cloruro de trialquilo de plomo, pero los pasos subsecuentes para la formación de la sal de dialquilo son considerablemente más lentos. Las tasas constantes de velocidad de la degradación de los tetraalquilos de plomo a los trialquilos en agua de mar, según informes, son las siguientes (Tiravanti y Boari, 1979):



Se pueden calcular las vidas medias de la hidrólisis de tetraetilo y tetrametilo de plomo en agua de mar en 14,5 horas y 4,4 días, respectivamente. Los iones trialquilo son bastante estables en solución acuosa, pero los compuestos dialquilo se degradan con relativa rapidez a plomo inorgánico (Tiravanti y Boari, 1979).

Brown *et al.* (1975) calcularon que el tetraetilo de plomo es sólo lentamente oxidado en agua a RO₂, con una vida media de ~ 10⁵ días.

2.1.2. Fotólisis

Los espectros de absorción de luz ultravioleta de tetraetilo y tetrametilo de plomo muestran que hay absorción hasta ~ 340 nm (Harrison y Laxen, 1978a), lo que indica un potencial de fotólisis directa; los autores demostraron que estos tetraalquilos de plomo se ven sometidos a fotólisis significativa en la fase de vapor, en la atmósfera.

Roederer (1981a, 1982) examinó la descomposición fotolítica de tetraetilo de plomo en vasos de laboratorio que contenían un medio acuoso. Se observó que la iluminación de soluciones acuosas daba por resultado la rápida degradación de tetraetilo de plomo a trietilo de plomo, que se acumuló en el medio. Se formó dietilo de plomo en pequeñas cantidades, pero sin que ocurriera su acumulación; la concentración de plomo inorgánico aumentó lenta pero continuamente. En la oscuridad, la formación de trietilo de plomo alcanzó un máximo de sólo 10% del formado bajo condiciones de iluminación. La volatilización causó una pérdida considerable del tetraetilo de plomo agregado inicialmente (Sección 2.1.4.1.), sin embargo la iluminación originó un aumento en el total de Pb que quedó en la fase acuosa. Por lo tanto, la degradación de tetraetilo de plomo en el ambiente acuático a sus derivados de descomposición aparentemente da por resultado la persistencia extensa de compuestos orgánicos de plomo (en especial trietilo de plomo) en la fase acuosa. Charlou *et al.* (1982) informaron que ocurrió la desalquilación de tetraetilo de plomo en agua de mar expuesta a la luz solar. Jarvie *et al.* (1981) examinaron la degradación de tetraetilo y tetrametilo de plomo en medios acuosos expuestos a la luz solar. Ambos compuestos fueron degradados rápidamente, con vidas medias iniciales < 2 días.

2.1.3. Degradación microbiana

No se localizaron, en la literatura disponible que se cita en el Apéndice, datos pertinentes acerca de la degradación microbiana de alquilos de plomo en aguas naturales saladas o dulces, o en aguas de desecho o lodos activados.

2.1.4. Transporte

2.1.4.1. Volatilización.

Reoderer (1981a, 1982) observó la rápida pérdida de tetraetilo de plomo presente en vasos de laboratorio que contenían soluciones acuosas del compuesto. Por ejemplo, después de 98 horas de incubación, 99,5% del total de plomo agregado fue eliminado de soluciones acuosas bajo condiciones de no iluminación y 96% en condiciones de iluminación. Esta última dio por resultado una descomposición fotolítica a trietilo de plomo, que al parecer no es tan volátil como el tetraetilo de plomo. Feldhake y Stevens (1963) midieron el equilibrio de las concentraciones de agua a fase gaseosa del tetraetilo de plomo a lo largo de una escala de temperaturas de 0 a 37,5°C. La relación gas-agua es $\sim 30:1$ a 25°C, que es la constante de la ley de Henry sin unidad; la conversión a unidades da por resultado una constante de la ley de Henry de $\sim 0,7 \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$. El cálculo de la constante de la ley de Henry a partir de la solubilidad en agua ($\sim 0,21 \text{ ppm}$) y la presión de vapor ($\sim 0,38 \text{ mmhg}$) a 25°C da un valor similar, de $\sim 0,8 \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$. Estos valores de las constantes de la ley de Henry indican que el tetraetilo de plomo podrá volatilizarse rápidamente de cualquier cuerpo acuático ambiental en el que esté en solución (Lyman *et al.*, 1982). El cálculo de la constante de la ley de Henry para tetrametilo de plomo a partir de la solubilidad en agua ($\sim 9 \text{ ppm}$) y presión de vapor (22,5 mmhg a 20°C) da un valor de $0,9 \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$, que también indica rápida volatilización.

2.1.4.2. Adsorción

Los valores relativamente bajos de solubilidad en agua de tetraetilo y tetrametilo de plomo sugieren que es posible la adsorción de los compuestos a material particulado y sedimento en agua. Robinson y Rhodes (1980) examinaron la solubilidad de tetraetilo de plomo en agua de mar filtrada y no filtrada, y concluyeron que los compuestos de alquilo de plomo podrían adsorberse y concentrarse en material suspendido de sistemas marinos.

2.1.4.3. Bioacumulación

Se ha encontrado que el tetraetilo de plomo se bioacumula en concentraciones potencialmente peligrosas en ostras orientales (U.S. EPA, 1979). Los valores de Factor de Bioconcentración de 17 600 y 18 138 correspondieron a exposiciones de 0,1 y 0,8 microgramos de tetraetilo de plomo/l, respectivamente, mientras que el tetrametilo de plomo mostró escasa bioacumulación a niveles similares.

Maddock y Taylor (1980) determinaron valores para los Factores de Bioconcentración de tres especies marinas (camarón, mejillón y platija) después de una exposición de 96 h a concentraciones de CL_{50} de tetraetilo y tetrametilo de plomo. Los resultados son resumidos abajo:

Tetrametilo de plomo	Factor de Bioconcentración
camarón	20
mejillón	170
platija	60
camarón	650
mejillón	120
platija	130

El tetrametilo de plomo puede bioacumularse hasta varios niveles residuales en *Salmo gairdneri* (Wong *et al.*, 1981). La exposición a 3,5 microgramos de tetrametilo de plomo/l dio por resultado un Factor de Bioconcentración en el pez entero de 100 y 700 después de uno a siete días, respectivamente.

Se puede calcular el Factor de Bioconcentración a partir de los datos de solubilidad en agua y usar la siguiente ecuación, derivada por Kenaga y Goring (1978):

$\log \text{Factor de Bioconcentración} = 2,791 - 0,564 \log \text{solubilidad en agua (en ppm)}.$

Los Factores de Bioconcentración respectivos son de $\sim 1\,530$ y 180, suponiendo que tetraetilo y tetrametilo de plomo tienen solubilidad en agua de 0,2 y 9 ppm, respectivamente.

2.2. Aire

2.2.1. Remoción química

Los procesos de remoción química atmosféricos incluyen las transformaciones fotolíticas, reacciones con radicales hidroxilo

2.2.1.1. Fotólisis

Harrison y Laxen (1978a) determinaron experimentalmente las constantes de velocidad de fotólisis (k_e) para tetraetilo y tetrametilo de plomo bajo exposición a la luz solar brillante directa con el cenit en ángulos de 40° y 75°; estos resultados y las vidas medias calculadas son los siguientes:*

	$k_e, z = 40^\circ$	Vida media (h)	$k_e, z = 75^\circ$	Vida media (h)
Tetraetilo de plomo	$5.1 \times 10^{-3}/\text{min}$	2.27	$1.29 \times 10^{-3}/\text{min}$	8.95
Tetrametilo de plomo	$1.4 \times 10^{-3}/\text{min}$	8.25	$3.38 \times 10^{-4}/\text{min}$	34.2

2.2.1.2. Reacción con OH

La reacción de tetrametilo de plomo con el radical hidroxilo probablemente ocurre como sigue (Harrison y Laxen, 1978a):



Harrison y Laxen (1978a) determinaron constantes de velocidad para la reacción del OH con tetrametilo y tetraetilo de plomo de $13,3 \times 10^3$ y $11,7 \times 10^4 \text{ ppm}^{-1} \text{ min}^{-1}$ a 27°C, respectivamente. Suponiendo una concentración atmosférica media de OH de 10^6 moléculas/cm³ ($3,7 \times 10^8 \text{ ppm}$), se calculan vidas medias del tetrametilo y el tetraetilo de plomo de 23,3 y 2,7 horas, respectivamente.

Nielsen *et al.* (1982) usaron un método de radiólisis de pulso para la producción de radicales OH y calcularon constantes de

velocidad de tetrametilo y tetraetilo de plomo a 23°C de 3,8 y $7,0 \times 10^{12}$ cm³/mol/seg. Estas constantes de velocidad pueden ser usadas para calcular las vidas medias respectivas de 2,1 y 1,1 días, suponiendo una concentración atmosférica media de OH de 10^{-18} mol/cm³.

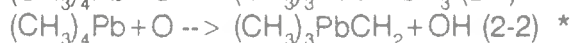
2.2.1.3. Reacción con el ozono

Harrison y Laxen (1978) informan sobre constantes de velocidad para la reacción del ozono con tetraetilo y tetrametilo de plomo a 27°C de $1,63-1,8 \times 10^{-2}$ ppm⁻¹ min⁻¹ y $0,71-1,88 \times 10^{-3}$ ppm⁻¹ min⁻¹, respectivamente. Suponiendo una concentración atmosférica media de ozono de 10^{12} moléculas/cm³ ($3,7 \times 10^{-2}$ ppm) se calculan medias de vida media de tetraetilo y tetrametilo de plomo de 0,8 y 10 días, respectivamente. Bajo el supuesto de que el mecanismo de reacción del ozono con los compuestos orgánicos de estaño es similar, podría representarse la reacción del ozono con tetrametilo de plomo como sigue (Harrison y Laxen, 1978a):



2.2.1.4. Reacciones con otros radicales

Puede representarse la reacción de tetrametilo de plomo con los átomos O(³P) con las ecuaciones 2-1 y 2-2, siendo más probable la segunda de ellas (Harrison y Laxen, 1978a):



Harrison y Laxen (1978a) determinaron las constantes de velocidad de los átomos O(³P) con tetraetilo y tetrametilo de plomo a 27°C en $18,9 \times 10^2$ ppm⁻¹ min⁻¹ y $6,96 \times 10^2$ ppm⁻¹ min⁻¹, respectivamente. Se calculan vidas medias de tetraetilo y tetrametilo de plomo de 255 y 692 días respectivamente, suponiendo una concentración atmosférica media de O(³P) $2,5 \times 10^4$ moléculas/cm³ ($\sim 10^{-9}$ ppm).

2.2.2. Remoción física

Los procesos de remoción física atmosférica incluyen la adsorción en partículas de aerosol, la disolución (deposición húmeda) y la deposición seca (Cupitt, 1980).

2.2.2.1. Adsorción

Edwards y Rosenvold (1974) demostraron que el tetraetilo de plomo podría verse sometido a adsorción significativa en los componentes del polvo atmosférico, durante pruebas de simulación de corrientes de aire en laboratorio. Por evaluación subsecuente del aerosol atmosférico en localidades inglesas escogidas se encontró que los compuestos orgánicos de plomo adsorbidos sobre las partículas ascendían de 0,2 a 1,2% del total de plomo particulado en la atmósfera (Harrison y Laxen, 1977). Por otra parte, Harrison y Laxen (1978a) probaron el ingreso de tetrametilo y tetraetilo de plomo en las partículas atmosféricas bajo diversas condiciones de laboratorio y encontraron que ambos, tetraetilo y tetrametilo de plomo pueden ser adsorbidos significativamente bajo ciertos parámetros, siendo más significativo el ingreso de tetraetilo que el de tetrametilo de plomo. Sin embargo, la extrapolación a condiciones de la atmósfera urbana sugiere que la adsorción en las partículas de aerosol atmosférico no es un proceso de remoción ambiental importante para los tetraalquilos de plomo.

2.2.2.2. Disolución

La lluvia arrastra el plomo inorgánico de la atmósfera (Harrison *et al.*, 1975; Lazrus *et al.*, 1970), aunque la relativa insolubilidad en agua de tetraetilo y tetrametilo de plomo hacen suponer que no es probable que la disolución de estos compuestos revista importancia ambiental. La evaluación de los sistemas de desagüe de agua de lluvia en los alrededores de gasolineras por parte de Potte *et al.* (1977) indicaron que el lavado del aire alrededor de las estaciones no contribuyó significativamente a la remoción de alquilos de plomo.

2.3. SUELO

No se localizaron, en la literatura investigada, estudios específicos de la degradación microbiana o química de alquilos de plomo en el suelo. Diehl *et al.* (1983) examinaron la conducta del tetraetilo y tetrametilo de plomo en experimentos con suelo en macetas en las que plantaron trigo de primavera. En el suelo, el tetraetilo y tetrametilo de plomo fueron convertidos a compuestos de plomo solubles en agua que fueron tóxicos y fácilmente aprovechables por las plantas; la descomposición del tetraetilo y tetrametilo de plomo a plomo fue lenta, a lo largo de un periodo de tres meses. Fue encontrado que los metabolitos de plomo solubles en agua eran fácilmente lixiviados del suelo.

El Koc de un compuesto orgánico se puede estimar a partir de su solubilidad en agua usando la relación derivada por Kenaga y Goring (1978):

$$\log K_{oc} = 3,64 - 0,55 \log \text{solubilidad en agua (en ppm)}.$$

Se calculan valores de Koc de 10 580 y 1 300, usando valores de solubilidad en agua de 0,2 y 9 ppm de tetraetilo y tetrametilo de plomo, respectivamente. Esos valores de Koc indican que el tetraetilo de plomo está casi inmóvil en el suelo, mientras que el tetrametilo de plomo es sólo apenas levemente móvil. Por lo tanto, no se espera que ocurra lixiviación significativa de tetraetilo y tetrametilo de plomo, aunque sí podrán lixiviar los metabolitos solubles en agua. Además, en presencia de otros solventes podría aumentar significativamente la movilidad de los compuestos originales.

Según se menciona en la Sección 2.1.4.1., el tetraetilo y el tetrametilo de plomo en solución en ambientes acuáticos se volatilizarán rápidamente hacia el aire. En consecuencia, quizá ocurra la evaporación de estos alquilos de plomo, del suelo, pero la alta adsorción de tetraetilo y tetrametilo de plomo en el

suelo podría limitar la significación global de su volatilización del suelo.

2.4. RESUMEN

Se dispone de datos suficientes para predecir el destino ambiental de los alquilos de plomo sólo para tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo. Estos dos compuestos, cuando se exponen a una atmósfera iluminada por el sol son descompuestos rápidamente por combinación de fotólisis directa, reacción con radicales hidroxilo y reacción con ozono. La vida media del tetraetilo de plomo en una atmósfera iluminada por el sol brillante es esperada en \sim una hora, mientras que la vida media de tetrametilo de plomo sería del orden de varias horas. El tetraetilo de plomo y el tetrametilo de plomo son absorbidos por las partículas de la atmósfera, aunque no se espera que este proceso ambiental sea importante para abatirlo (Harrison y Laxen, 1978a). El tetraetilo de plomo y el tetrametilo de plomo son susceptibles de hidrólisis significativa en el ambiente acuático, y la velocidad de degradación se acelera en agua de mar. Esta degradación prosigue a trietilo, etilo y finalmente plomo inorgánico; en agua de mar, el producto de degradación inicial es cloruro de trietilo. También, tetraetilo y tetrametilo de plomo son susceptibles de descomposición fotolítica significativa en el agua. La fotólisis de tetraetilo de plomo puede producir trietilo de plomo, que quizá tenga una persistencia ambiental mayor que la de tetraetilo. En solución acuosa, tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo se volatilizan rápidamente, siendo la volatilización un proceso importante de transporte. Tetraetilo y tetrametilo de plomo pueden ser adsorbidos por material particulado suspendido y sedimento lo cual ampliaría su persistencia en el agua. Se ha demostrado la bioacumulación del tetraetilo de plomo en organismos acuáticos.

Los limitados datos del destino en el suelo indican que el tetrametilo de plomo y tetraetilo de plomo son convertidos en el suelo a compuestos de plomo solubles en agua (Diehl *et al.*, 1983). No se espera que el tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo experimenten lixiviación significativa en suelo, aunque

están sujetos a lixiviación sus metabolitos solubles en agua.

3. EXPOSICION

3.1. Agua

El tetraetilo de plomo podría entrar en el ambiente acuático por corrientes de desecho generadas durante los procesos de manufactura (Gruber, 1975). Además de las fuentes antropogénicas, podrían generarse los tetraalquilos de plomo en medios acuáticos por una combinación de alquilación química y biológica de diversos compuestos orgánicos e inorgánicos de plomo que estuvieran expuestos a condiciones apropiadas (Wong *et al.*, 1975; Dumas *et al.*, 1977; Schmidt y Huber, 1976; Jarvie *et al.*, 1975; Harrison y Laxen, 1978b; Thompson, 1981; Chau y Wong, 1980).

Wong y Chau (1979) investigaron el potencial para que microorganismos autóctonos de ciertos sedimentos acuáticos metilaran los compuestos orgánicos e inorgánicos de plomo a tetrametilo de plomo, tóxico y volátil. Estos autores informan que la metilación de los compuestos orgánicos de plomo ocurrió fácilmente en ausencia y presencia de sedimentos, pero que la de plomo inorgánico fue esporádica. Según informan, la metilación también aumentó la toxicidad del plomo para diversas especies de algas de agua dulce y la bioacumulación del plomo a niveles altos en peces.

Chau *et al.* (1980) analizaron 32 muestras de agua y 50 de sedimentos de diversos lagos y ríos de Ontario, Canadá, en busca de la presencia de compuestos de tetraalquilo de plomo; los tetraalquilos de plomo no fueron detectados en ninguna de las muestras. Potter *et al.* (1977) estudiaron en diversas muestras de agua natural de Inglaterra la presencia de alquilos de plomo, pero no los identificaron en forma definitiva.

Chau *et al.* (1984) detectaron los siguientes alquilos de plomo en sedimentos tomados del Río St. Lawrence cerca de Maitland, Ontario (concentraciones en ng/g como plomo, por peso húmedo): metiltrietilo de plomo (142 ng/g), tetraetilo de plomo

(329 a 1 152 ng/g), trietilo de plomo+1 (187 ng/g) y dietilo de plomo+2 (22 ng/g).

La base de datos STORET de la U.S. EPA no incluye observaciones acerca de alquilos de plomo.

3.2. Alimento

Sirota y Uthe (1977) detectaron tetraalquilos de plomo en bacalao, langosta, macarela y productos de platija canadienses en concentraciones que variaron desde 0,01-4,79 ppm. Chau *et al.* (1979) detectaron tetrametilo de plomo en 1 de 50 muestras de peces analizadas de aguas canadienses; la concentración en los filetes fue de 0,26 microgramos/g.

Chau *et al.* (1984) detectaron los siguientes alquilos de plomo en muestras de carpa, lucio, pez catostómido blanco, o róbalo de boca pequeña, tomadas del Río St. Lawrence cerca de Maitland, Ontario (concentraciones en ng/g como Pb, peso húmedo): 137 ng/g de tetrametilo de plomo, 57 a 96 ng/g de dietildimetilo de plomo, 142 a 293 ng/g de metiltrietilo de plomo, 780 a 4384 ng/g de tetraetilo de plomo, 95 a 2735 ng/g de trimetilo de plomo+1 362 ng/g de dimetilo de plomo+2, 53 a 3433 ng/g de trietilo de plomo+1 y 92 a 4268 ng/g de dietilo de plomo+2.

3.3. Inhalación

Además de las emisiones durante la fabricación de tetraetilo y tetrametilo de plomo, los tetraalquilos de plomo pasan a la atmósfera por emisiones de vehículos automotores y pérdidas por evaporación durante el llenado de tanques de gasolina, derrames de gasolina y otras exposiciones relacionadas con la gasolina que contiene plomo (Harrison y Laxen, 1978a; DeJonghe *et al.*, 1981).

Harrison y Laxen (1978a) informan que también tiene lugar la emisión de tetraalquilos de plomo a la atmósfera por metilación de los compuestos de plomo en el ambiente. Se midieron concentraciones medias de tetraetilo y tetrametilo de plomo de 6,8

y 3,5 ppb, respectivamente, en seis muestras de aire recolectadas en Baltimore en 1977, Maryland (Brodzinsky y Singh, 1982). Radziuk *et al.* (1979) obtuvieron muestras de aire en Toronto, Canadá, a alturas de 3 m por arriba del suelo y 5 m por arriba de una calle urbana con tránsito intenso. Fueron detectadas las siguientes concentraciones de alquilos de plomo (en ng/Pb/m3): trimetil-etilo de plomo, 1; dimetildietilo de plomo, 2; metiltrietilo de plomo, 1 y tetraetilo de plomo, 8. DeJonghe *et al.*, (1981) evaluaron el aire de Amberes, Bélgica, cerca de gasolineras, áreas residenciales, túneles subterráneos, talleres de reparación de automóviles y varias calles, para tetraalquilos de plomo específicos. Además de tetraetilo y tetrametilo de plomo, fueron detectados trimetil de plomo, dimetildietilo de plomo y metiltrietilo de plomo. Las concentraciones de alquilos de plomo variaron desde 0,3 ng/m3 en el ambiente rural hasta 400 ng/m3 cerca de una gasolinera. Harrison y Laxen (1978b) mencionan los siguientes valores característicos de las concentraciones de tetraalquilos de plomo en aire:

	Concentración (ng/m3)
Aire urbano	<6 - 206
Gasolineras	210 - 590
Estacionamientos subterráneos	1800 - 2200
Aire de áreas rurales	0,5 - 230

3.4. Dérmica

No se localizaron, en la literatura disponible que se cita en el Apéndice, datos pertinentes acerca de la exposición dérmica a alquilos de plomo. Es posible que ocurra este tipo de exposición durante las operaciones con gasolinas que contienen plomo, como el llenado de tanques de gasolina.

4. FARMACOCINETICA

4.1. Absorción

La información relativa a la absorción de los alquilos de plomo

en el tracto gastrointestinal es limitada. De la revisión de los datos, U.S. EPA (1984a) se sugiere que los tetraalquilos de plomo podrían ser convertidos a trialquilos en secreciones gástricas ácidas. Se espera que los compuestos trialquilo sean absorbidos ampliamente en el tracto gastrointestinal.

La absorción del tetraetilo y el tetrametilo de plomo después de la inhalación fue estudiado en un grupo de voluntarios expuestos a los compuestos radiomarcados a ~ 1 mg/m³ (Heard *et al.*, 1979). Los sujetos respiraron el vapor a través de una boquilla, con 10 a 40 respiraciones de ~ 1 L. La absorción fue de ~ 37 y 51% de la dosis inhalada para tetraetilo y tetrametilo de plomo, respectivamente. La pérdida exhalatoria durante las 48 horas ulteriores al tratamiento fueron de ~ 20 y 40% de tetraetilo y tetrametilo de plomo depositados, respectivamente. La absorción de tetraetilo de plomo por ratas expuestas por inhalación a concentraciones de 0,07 a 7, mg/l fue del 16 a 23% de la dosis inhalada (Mortensen, 1942). Morgan y Holmes (1978) informan que ~ 20 a 25% del plomo marcado de las emisiones de motores (se agregó tetraetilo de plomo marcado al combustible) fue absorbida por los pulmones de ratas expuestas por inhalación. No se identificaron el o los compuestos que contenían plomo en los humos emitidos.

La absorción percutánea de tetraetilo y tetrametilo de plomo es una vía significativa de exposición. Ambos compuestos fueron absorbidos en forma rápida y relativamente eficiente a través de la piel de ratas y conejos (Kehoe y Thamann, 1931; Laug y Kunze, 1948). La toxicidad ocurrió rápidamente después de la exposición dérmica. Laug y Kunze (1948) informaron que la absorción de tetraetilo de plomo fue del 6,5% después de la exposición dérmica y que se perdió por evaporación una porción significativa de la dosis. Davis *et al.*, (1963) indicaron que la absorción dérmica de tetrametilo de plomo fue más lenta que la de tetraetilo de plomo.

4.2. Distribución

Después de la absorción de tetraetilo y tetrametilo de plomo son transportados rápidamente por la sangre, en el plasma y los

eritrocitos, y se distribuyen por todo el cuerpo. Poco tiempo después de su absorción los compuestos de tetraalquilo de plomo son convertidos a sus formas de trialquilo (Sección 4.3.), de modo que gran parte de los compuestos distribuidos son trietilo y trimetilo de plomo. En contraste con el plomo inorgánico, una fracción mayor de alquilo de plomo puede ser transportada en el plasma (Heard *et al.*, 1979), pero la partición de trialquilo de plomo entre los eritrocitos y el plasma al parecer depende del trialquilo de plomo de que se trate y la especie. Byington *et al.*, (1980) encontraron que los eritrocitos humanos lavados tenían, *in vitro*, una baja afinidad por trietilo de plomo, mientras que la proporción de la unión *in vitro* de trietilo de plomo con la globina de los eritrocitos de rata fue de tres moléculas por tetrámero de hemoglobina.

Sin embargo, Rebenstein *et al.* (1981) encontraron que el trimetilo de plomo atraviesa rápidamente la membrana de eritrocitos humanos intactos *in vitro* y forma complejos con el glutatión eritrocitario. En voluntarios expuestos a tetraetilo y tetrametilo de plomo por inhalación en niveles a $\sim 1 \text{ mg/m}^3$, los niveles en sangre de plomo radiomarcado (^{203}Pb) disminuyeron a $< 1\%$ de los niveles durante la exposición en lapsos de 10 y 4 horas, respectivamente (Heard *et al.*, 1979). Heard *et al.* (1979) relataron que el tetrametilo de plomo es transferido rápidamente de los pulmones a otros tejidos por la sangre, con una vida media sanguínea de apenas 13 segundos. Las formas más solubles en agua de trialquilos suelen persistir en la sangre durante periodos más prolongados. Una hora después de la inhalación de tetraetilo de plomo, 50% del compuesto marcado estaba en el hígado, 5% en los riñones y el resto disperso por todo el cuerpo. La distribución de tetrametilo de plomo fue similar. Los niveles de radiactividad en el encéfalo no fueron muy diferentes de los niveles en el total de los tejidos blandos, con exclusión del hígado y los riñones.

Según revisión de Grandjean y Nielsen (1979), los niveles en encéfalo de plomo (como tetraetilo de plomo) en tres individuos que murieron a causa de intoxicación aguda por tetraetilo de plomo fueron de 11,0 microgramos/g peso húmedo (Bolanowska *et al.*, 1967), 7,4 microgramos/g peso húmedo (Cassels y Dodds, 1946) y 10,0 microgramos/g de peso húmedo (Kehoe,

1976). Nielsen *et al.*, (1978) informaron de un nivel medio de trietilplomo de plomo de 0,014 microgramos/g peso húmedo en los encéfalos, obtenidos de la autopsia de 22 individuos que residían en Copenhague. Las personas que vivían en los pisos superiores de edificios tuvieron concentraciones ~ 4 veces mayores en el encéfalo que los individuos que residían en pisos bajos de edificios o en los suburbios. La diferencia fue reflejo del grado de contaminación atmosférica.

Se siguió la distribución del plomo marcado (^{203}Pb) durante periodos que variaron desde 2 minutos hasta 190 horas después de la exposición, en ratas expuestas a partículas de emisiones que contenían tetraetilo de plomo (Morgan y Holmes, 1978). Los niveles en sangre e hígado alcanzaron un máximo 1,3 h después de la exposición. Los riñones acumularon niveles de 10 a 11% al cabo de 20 a 21 horas después de la exposición, y los niveles en pulmón se redujeron gradualmente a lo largo de todo el periodo de muestreo ulterior a la exposición. El hígado contuvo un máximo de 6,8% de la dosis total. Gran parte del plomo al parecer se asoció con el aparato digestivo (36,7% después de 1,6 h) o se distribuyó por lo común por todo el esqueleto (~ 20% de la dosis a lo largo de todo el periodo de prueba).

Bolanowska (1968) administró tetraetilo de plomo a ratas por inyección intravenosa y analizó muestras de sangre y tejidos en busca del trietilo de plomo. La conversión de tetraetilo a trietilo de plomo fue rápida. Dentro de 24 horas, 50% de tetraetilo de plomo administrado fue recuperado en la forma de trietilo. Los niveles de tetraetilo de plomo fueron más altos en el hígado con concentraciones decrecientes en sangre, riñones y encéfalo. Fue relatada una distribución similar en conejos tratados con tetraetilo de plomo por inyección intraperitoneal (Yamamura *et al.*, 1979). Las concentraciones tisulares de trietilo de plomo en hígado, riñones, encéfalo, músculo estriado, músculo cardíaco, médula espinal y sangre (en orden decreciente de contenido de plomo) alcanzaron su máximo 24 h después de administrar tetraetilo de plomo. La vida media de trietilo y trimetilo de plomo en los tejidos es relativamente larga, y trimetilo de plomo persiste más que trietilo (Hayakawa, 1972). Hayakawa (1972) informaron de una vida media de 7 a 8 días para trietilo de plomo en el encéfalo de ratas, y un intervalo mucho mayor para trimetilo de plomo. Yamamura *et al.* (1975) determinaron vidas medias de 35

y 100 días en un modelo de dos compartimientos para la retención de trietilo de plomo en seres humanos.

4.3. Metabolismo

Los compuestos de tetraalquilo de plomo sufren desalquilación oxidativa a trialquilos de plomo poco después de su absorción. Se considera a los trialquilos de plomo como las verdaderas formas tóxicas de los compuestos (U.S. EPA, 1984a). En un principio, ocurre la hidroxilación de tetraalquilos de plomo, mediada por monooxigenasas dependientes del P-450 (Ferreira da Silva *et al.*, 1983). El metabolito es un producto intermedio que permite la desalquilación a trialquilo de plomo. La desetilación de tetraetilo de plomo tiene lugar con una velocidad máxima de 200 microgramos/g de tejido hepático/h en ratas. Al parecer, la desmetilación de tetrametilo de plomo es más lenta en ratas y más rápida en ratones (Cremer, 1959; Cremer y Callaway, 1961). La desalquilación parece tener lugar mediante un proceso similar en ratas, ratones, conejos y humanos (U.S. EPA, 1984a). La desalquilación de tetraalquilos de plomo a trialquilos, en orden decreciente de actividad, ocurre en preparados de hígado, riñones y encéfalo en ratas y conejos (Bolanoswka y Wisniewska-Knypl, 1971). Los trialquilos de plomo pueden ser además desalquilados a dialquilos en conejos y humanos (U.S. EPA, 1984a). Prough *et al.*, (1981) informaron que los acetatos de tetraetilo y trietilo de plomo son metabolizados *in vitro* de modo tal que se formaron etileno y eteno, lo que es indicativo de desalquilación en ambos. Rabenstein *et al.* (1981) señalan que el trimetilo de plomo forma complejos con la glutatona en solución y en eritrocitos humanos. El contenido de glutatona *in vivo* en los encéfalos de ratas que recibieron trietilo de plomo por vía oral disminuyó en forma relacionada con la dosis (Chand y Clausen, 1982). Sin embargo, estos investigadores no observaron conjugación *in vitro* de trietilo de plomo con la glutatona, en ausencia o presencia del citosol encefálico.

4.4. Excreción

Se ha informado de la excreción de compuestos de tetraalquilo

de plomo por los pulmones (Heard *et al.*, 1969), orina (Grandjean y Nielsen, 1979; Arai *et al.*, 1981; Bolanowska, 1968; Yamamura *et al.*, 1981), heces (Bolanowska, 1968; Arai *et al.*, 1981) y bilis (Arai *et al.*, 1983). Se informa sobre la eliminación por vía pulmonar en voluntarios que inhalaron tetraetilo y tetrametilo de plomo. Alrededor del 40 y 20% de tetrametilo y tetraetilo de plomo absorbidos, respectivamente, fueron exhalados durante las 48 h subsecuentes a la exposición. La proporción de radiactividad remanente excretada en las heces contra la orina fue de 1:8 para tetraetilo de plomo y 1:0 para tetrametilo de plomo.

Entre los metabolitos presentes en la orina de ratas que recibieron inyecciones intravenosas de tetraetilo de plomo se incluyeron trietilo de plomo (1% de la dosis) y el plomo inorgánico (Bolanowska, 1968). Arai *et al.* (1981) relataron que conejos a los que se administró tetraetilo de plomo por inyección intraperitoneal excretaron dietilo de plomo (69%), plomo inorgánico (27%) y trietilo de plomo (4%). En trabajadores expuestos a compuestos de tetraetilo de plomo, el trietilo de plomo excretado en la orina equivalía al 10% del plomo urinario (U.S. EPA, 1984a). Yamamura *et al.*, (1981) informaron que, en humanos con intoxicación por tetraetilo de plomo, el plomo urinario incluyó en ~ 50% de dietilo de plomo, 48% en plomo inorgánico y ~ 2% en trietilo de plomo, medido 28 días después de la exposición.

El plomo en la bilis recolectada de conejos a los que se administró una dosis intraperitoneal de 12 mg de tetraetilo de plomo le correspondió ~ 12% de la dosis inyectada. El dietilo de plomo respondió por ~ 97% del plomo en bilis (Arai *et al.*, 1983). El plomo detectado en las heces dos días después del tratamiento fue: 85% plomo inorgánico, 9% dietilo de plomo y ~ 6% trietilo de plomo (Arai *et al.*, 1981, 1983). Siete días después de la administración de la dosis, 95% del plomo en heces fue inorgánico, 4% correspondió a trietilo y ~ 1% a dietilo de plomo.

La tasa de eliminación de alquilos de plomo y sus metabolitos es relativamente lenta. Yamamura *et al.*, (1975) relataron que un modelo de dos compartimientos se ajusta mejor al perfil de excreción del trietilo de plomo en humanos, teniendo vidas medias de 35 y 100 días, respectivamente. Heard *et al.* (1979)

informaron que, con base en la excreción de plomo en la orina de sujetos con intoxicación, las vidas medias para tetraalquilos de plomo son < 150 días. A partir de las tasas de excreción en la orina de voluntarios más de 200 h después de la inhalación, Heard *et al.*, (1979) sugieren que el tiempo de retención medio de metabolitos y plomo orgánico sería de 300 a 500 días.

5. EFECTOS

Los mamíferos metabolizan tetraalquilos de plomo a triaalkilos de plomo neurotóxicos y productos desalquilados adicionales, incluido plomo inorgánico, como se menciona en el capítulo 4. Por lo tanto, la exposición a alquilos de plomo podría resultar en efectos tóxicos similares a aquellos del plomo inorgánico. Los efectos de la exposición a plomo inorgánico han sido extensamente revisados por parte de la U.S. EPA (1984a), la discusión siguiente considera únicamente estudios en los cuales fueron evaluados los efectos de la exposición a alquilos de plomo por sí mismos.

5.1. Carcinogenicidad

Robinson (1974, 1976) encontró un aumento leve pero no significativo en el número de cáncer de piel (7 de 139), en comparación con un grupo de control emparejado (4 de 139), en humanos expuestos a tetraetilo de plomo durante > 20 años. Tales casos ocurrieron entre trabajadores todavía empleados por la compañía en que se realizó el estudio; no se practicó un análisis de mortalidad de los trabajadores que dejaron de laborar a causa de enfermedad o jubilación. Por lo tanto, el riesgo carcinogénico de la exposición ocupacional crónica a tetraetilo de plomo, no fue adecuadamente probado, en este estudio.

Haring (1980), según revisión de Grandjean y Andersen (1982), informó de los resultados preliminares de un estudio de mortalidad en trabajadores expuestos al tetraetilo de plomo que sugirió un aumento de 10 veces la incidencia de mieloma múltiple, en comparación con el número esperado. No se tuvieron datos adicionales de este informe ni se localizó la publicación final del

estudio.

Kantor *et al.*, (1979) realizaron un estudio de control de casos retrospectivo de 149 casos de tumor de Wilms en niños por examen del registro de tumores en Connecticut, e intentaron correlacionar el padecimiento con la exposición ocupacional de los padres. Así, 22 de los 149 niños con tumor de Wilms tenían padres cuyos trabajos se relacionaban con la exposición a plomo. De los 149 niños de control emparejados que no tenían el tumor, apenas 6 tenían padres con exposición ocupacional a plomo. La diferencia fue significativa ($p < 0,05$). No se informa de la duración de la exposición ocupacional. También se planteó una relación de las ocupaciones “relacionadas con hidrocarburos” y los casos de tumor de Wilms (24 y 10, respectivamente). Las evidencias de este estudio son insuficientes para hacer pensar en una asociación entre la exposición paterna a alquilos de plomo y los tumores de Wilms en los hijos.

Se administró tetraetilo de plomo con tricaprilina por vía subcutánea a ratones suizos de ambos sexos criados en forma aleatoria, 1 a 4 veces desde el nacimiento hasta los 21 días de vida. Murieron los 69 ratones de las camadas que recibieron 2 mg cada uno. También murieron 99% (no se indica el número) de los que recibieron 1,2 mg acumulados en cuatro dosis, y 22% de aquellos a los que se administraron 0,6 mg en cuatro dosis. De las 41 hembras sobrevivientes, cinco de ellas desarrollaron linfomas malignos entre las semanas 36 y 51, no hubieron linfomas malignos en las 48 hembras control. En cuanto a los machos, los linfomas malignos ocurrieron en 1 de 26 animales expuestos a la dosis más baja, en comparación con 1 de 39 animales control. El grupo de trabajo de IARC consideró que se justificaba un estudio posterior, (IARC, 1980).

5.2. Mutagenicidad

En pruebas de mutagenicidad en que se usaron las cepas TA1535, TA1537, TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium*, tetrametilo de plomo no tuvo actividad en las pruebas de placas con o sin activación metabólica (Haworth *et al.*, 1983). Ahlberg *et al.* (1972) relataron que el tratamiento con cloruro de dietilo de plomo, cloruro de trietilo de plomo, cloruro de dimetilo de plomo

y cloruro de tetrametilo de plomo aplicado en las puntas de las raíces de *Allium cepa* (cebolla) dieron por resultado un aumento significativo en los porcentajes de anomalías de los husos durante la meiosis. El tratamiento con cloruro de trietilo de plomo a *Drosophila melanogaster* aumentó significativamente ($p < 0,001$) la incidencia de XO, indicativas de pérdida cromosómica a causa de ruptura. No hubo efectos sobre la incidencia de XXY, lo que excluye la no disyunción del cromosoma sexual. No se sometieron a prueba otros alquilos de plomo en *D. melanogaster*.

Los trialquilos de plomo, según se relató en una breve nota, aumentaron el intercambio entre cromátidas hermanas en linfocitos humanos, *in vitro* (Grandjean y Andersen (1982). Kennedy y Arnold (1971) señalaron que no hay evidencia de aumento en las mutaciones letales dominantes en ratones a los que se administró tetraetilo de plomo. Los datos de que se dispone son limitados e insuficientes para extraer conclusión alguna respecto de la actividad mutagénica de los compuestos de alquilo de plomo.

5.3. Teratogenicidad

Se administró tetraetilo de plomo por intubación (en aceite de maíz) a ratones hembra CD-1 preñadas y ratas COBS preñadas en concentraciones de 0,01; 0,10; 1,00 y 10,0 mg/kg en los días 5 al 15 (a los ratones) o 6 a 16 (a las ratas) de gestación (Kennedy *et al.*, 1975). Grupos de 20 hembras de cada especie estuvieron expuestas a cada concentración y los control al vehículo. Se sacrificó a las madres en el día 18 (ratones) o el día 20 (ratas) para el examen de los úteros y fetos. La intoxicación materna fue grave después de la administración de 1,0 y 10,0 mg/kg de tetraetilo de plomo, con disminución del aumento de peso durante la gestación de 25% (ratones) y 70% (ratas) con la dosis baja, y temblores, convulsiones e hipoactividad con la dosis más alta. La pérdida grave de peso materno hizo que se interrumpiera la administración de 10 mg/kg después de tres dosis diarias. El número de gestaciones entre los ratones hembra que recibieron 10 mg/kg se redujo notablemente (5 de 20, en contraste con 15

a 20 de 20 en otros grupos de dosis y los de control). No hubo efecto significativo sobre el número de sitios de implantación entre las madres que recibieron cualquiera de las dosis. Aumentó el número de sitios de resorción y disminuyó el de fetos vivos entre las madres tratadas con 1,0 y 10,0 mg/kg. Hubo tres fetos anormales (3 de 238) entre las camadas expuestas a 0,1 mg/kg, mientras que no hubo ninguno a las camadas expuestas a otros niveles de tratamiento, y 2 de 174 en los grupos de control, tratados con el vehículo.

En ratas, disminuyó el número de hembras preñadas entre las expuestas a 10,0 mg/kg (7 de 20 contra 15 a 20 de 20 entre los demás grupos de tratamiento y los control). También hubo una reducción en el número de sitios de implantación por madre entre las ratas del grupo de dosis alta. Se incrementaron los sitios de resorción y disminuyó el número de fetos vivos por camada entre los grupos que recibieron 1,0 y 10,0 mg/kg. Se observó un solo feto anormal en cada uno de los grupos expuestos a 0,01 y 0,1 mg/kg (1 de 178 y 1 de 238, respectivamente), y ninguno entre los dos grupos de dosis más altas. En las camadas control, hubo dos fetos anormales de 184 vivos. Los pesos fetales medios se redujeron significativamente ($p < 0,05$) en machos y hembras de ambas especies que recibieron 1,0 y 10,0 mg/kg, mientras que los pesos fetales de los grupos expuestos a dosis más bajas fueron comparables a los controles.

Los efectos teratogénicos de tetraetilo, tetrametilo y cloruro de trimetilo de plomo fueron probados en ratas Sprague-Dawley por administración oral (McClain y Becker, 1972). Se administraron los compuestos en diversas dosis: 7,5; 15 ó 30 mg/kg de tetrametilo de plomo; 40; 80; 112 ó 160 mg/kg de tetraetilo de plomo, y 15; 30 ó 38 mg/kg de cloruro de trimetilo de plomo, durante los inicios de la organogénesis (días 9, 10 y 11 de gestación) o hacia los fines de ésta (días 12, 13 y 14). También se administró cloruro de trimetilo de plomo por inyección intravenosa en 20; 28; 33 ó 40 mg/kg en los días 8 al 15 de gestación. En todos los casos, la dosis más alta fue letal para las madres. Los efectos de la intoxicación materna con dosis más bajas variaron desde leves (hiperexcitabilidad y pérdida de peso) hasta graves (temblores, espasticidad y parálisis) en forma relacionada con la dosis. Se informó de un aumento en el

número de sitios de resorción entre las madres tratadas con 15 mg/kg de tetraetilo de plomo y 112 mg/kg de tetrametilo de plomo en los días 9 a 11. Se observaron retrasos en el desarrollo fetal en casi todos los grupos de tratamiento con todos los compuestos, incluidos entre aquellos la disminución de la longitud coronilla-rabadilla y del peso corporal, y retrasos en la osificación. Sin embargo, no hubo malformaciones óseas o anomalías significativas de tejidos blandos entre los fetos de las ratas tratadas.

En estudios de Cragg y Rees (1984) y de Ferris y Cragg (1984) se examinaron los efectos del tetrametilo de plomo sobre el desarrollo neurológico y encefálico, fetal y neonatal por administración del compuesto durante la gestación y en los inicios del periodo neonatal. Se administró el tetrametilo de plomo (inyecciones de 22 mg/kg/peso corporal) por inyección subcutánea a ratas Long-Evans preñadas, en los días 7, 14 y 21 de la gestación, y a sus crías en los días 7 y 14 del periodo neonatal. El peso al nacimiento no resultó afectado por la exposición *in utero* al tetrametilo de plomo. Los estudios histológicos no revelaron efectos aparentes sobre la mielinización encefálica, el crecimiento de las dendritas, la producción de células granulares o el desarrollo de los receptores de la retina. Se informó de una disminución del peso encefálico, que dio por resultado una proporción más alta entre peso corporal y peso encefálico que es compatible con el efecto neurotóxico de los alquilos de plomo (Secciones 5.5. y 5.6.).

5.4. Otros efectos sobre la reproducción

Odenbro *et al.*, (1982) inyectaron a ratones NMRI hembra tetraetilo de plomo por vía intraperitoneal en concentraciones de 3,0 ó 6,0 mg/kg en los días 3 y 4 de la gestación, y midieron los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol al momento de la implantación de los blastocistos. Los niveles de progesterona resultaron disminuidos significativamente ($p < 0,025$) en las hembras que recibieron cualquiera de las dosis, mientras que los niveles de estradiol se redujeron significativamente sólo en las hembras a las que se administraron 6,0 mg de trietilo de

plomo/kg de peso corporal. La disminución en la concentración de estas hormonas podría tener consecuencias disminuyendo la implantación y la capacidad reproductiva señaladas por otros investigadores (véase la Sección 5.3.), ya que ambas hormonas guardan relación con la implantación de los blastocistos.

Kihlstrom y Odenbro (1983) estudiaron el efecto de la exposición al trietilo de plomo sobre la transferencia placentaria de aminoácidos en cobayos Dunkin-Hartley. Administraron cloruro de trietilo de plomo a madres preñadas en concentraciones de 1,0 ó 2,5 mg/kg peso corporal (por inyección intraperitoneal) en los días 62 ó 63 de la gestación (cuyo término era de 68 días) y determinaron la transferencia placentaria *in situ* del ácido alfa-aminoisobutírico al día siguiente. La dosis de 2,5 mg/kg de trietilo de plomo redujo la transferencia placentaria del ácido alfa-aminoisobutírico, mientras que la de 1,0 mg/kg no tuvo efectos. La disminución en la transferencia placentaria de aminoácidos podría resultar en reducción del crecimiento fetal (véase la sección 5.3.).

5.5. Toxicidad crónica

Los estudios a largo plazo sobre los efectos tóxicos de los alquilos de plomo son limitados. En un estudio de 20 semanas, Schepers (1964) administró tetrametilo y tetraetilo de plomo en aceite de cacahuate por sonda a grupos de doce ratas CD (6 por sexo). Administró el tetrametilo de plomo en 1,08 y 0,011 mg/kg, y el tetraetilo de plomo, en las de 0,0017 y 0,17 mg/kg, en 5 días/semana (con un total de 100 dosis). Se mantuvo un grupo de 16 ratas control con el vehículo, con fines de comparación. Se sacrificó a las ratas dentro de los dos días siguientes al último tratamiento y se las examinó en busca de efectos tóxicos histológicos y macroscópicos. Se observó hiperactividad e irritabilidad entre las ratas tratadas con las dosis más altas de ambos compuestos. No ocurrió muerte alguna durante el estudio, mientras que los pesos corporales de las ratas tratadas con cualquiera de los compuestos de tetraalquilo de plomo fueron similares a los de las ratas de control. En cuanto a las ratas tratadas con ambas dosis de tetraetilo y tetrametilo de plomo, la

observación macroscópica revelò hinchazón y friabilidad hepáticas, así como placas con sustitución adiposa parcial en el timo. Se informó de hiperemia y edema encefálico y raquídeo en 11 de 12 y 7 de 12 ratas que recibieron 1,08 y 0,0011 mg/kg de tetrametilo de plomo. Los cortes histológicos revelaron vacuolización de hepatocitos y degeneración citoplásmica con lesiones neuronales mínimas en las ratas tratadas con 0,0017 mg de tetraetilo de plomo. Las ratas expuestas a 0,17 mg/kg presentaron cambios histopatológicos similares pero más graves en hígado y encéfalo (degeneración y deformidad de fascículos nerviosos, pincosis). Las ratas que recibieron tetrametilo de plomo en ambas dosis sufrieron degeneración citoplásmica y vacuolización de los hepatocitos, además de degeneración neuronal, deformidades y neuronofagia.

Heywood *et al.*, (1979) estudiaron la toxicidad de tetraetilo y tetrametilo de plomo para los monos *Rhesus* después de la administración oral de 6 microgramos/mg/día durante seis meses. Se administraron las soluciones de prueba o una mezcla de tolueno y etanol (vehículo de control) a grupos de dos monos macho y dos hembra. No fueron evidentes signos de intoxicación en los monos tratados. Resultaron normales el consumo de alimentos, peso corporal, conducta, parámetros hematológicos y bioquímicos, peso de órganos y exámenes macroscópicos y microscópicos en busca de anormalidades. Los niveles de plomo en sangre en los monos que recibieron tetraetilo de plomo aumentaron durante el estudio, lo que indica la posibilidad de acumulación, mientras que los niveles de plomo en sangre en los monos a los que se administró tetrametilo de plomo 6 microgramos/kg/día fueron comparables con los del grupo control. Davis *et al.*, (1963) efectuaron un estudio de inhalación subcrónica del tetrametilo y el tetraetilo de plomo en ratas. Expusieron a grupos de 10 ratas (5 por sexo) a concentraciones de 12; 22; 49 ó 63 mg/m³ de tetrametilo de plomo, ó 0; 12; 22 ó 46 mg/m³ de tetraetilo de plomo durante 7 horas/día, 5 días/semana. La conducta irritable fue el primer signo de intoxicación después de la inhalación de ambas sustancias químicas, seguida de conducta incoordinada y agresiva. Surgieron convulsiones en las ratas, que murieron en estado de coma, con los niveles de exposición más altos. La mortalidad fue

de 9 de 10, 9 de 10 y 8 de 10 entre las ratas expuestas a 63 mg/m³ tetrametilo de plomo durante 10 días, 49 mg/m³ por espacio de 18 días y 22 mg/m³ a lo largo de 35 días, respectivamente. Se mantuvo a las ratas expuestas a 12,0 mg/m³ de tetrametilo de plomo durante 150 exposiciones, al término de las cuales habían muerto 4 de 5 machos y ninguna hembra. Las muertes entre los machos al parecer se debieron a infecciones, y no guardaron relación con la dosis. La mortalidad fue de 8 de 10 entre las ratas expuestas a 46 mg/m³ de tetraetilo de plomo en el curso de 5 días de exposición y 9 de 10 en el día 14 en ratas expuestas a 22 mg/m³. Se continuó la exposición a 12 mg/m³ durante 150 días sin muerte alguna. El examen histopatológico de los animales muertos durante el estudio o sacrificados al término de los 150 días de exposición reveló lesiones encefálicas, raquídeas, hepáticas, renales y pulmonares. La gravedad de los efectos tóxicos después de la exposición a ambos tetraalquilos de plomo se relacionó con el nivel y la duración de exposición, aunque no se especificó la amplitud de los efectos tóxicos entre las ratas expuestas durante 150 días. En términos generales, los efectos tóxicos fueron los siguientes: necrosis cortical cerebral y medular, degeneración y “apiñamiento y encogimiento de células”; degeneración, turgencia y agrandamiento nuclear en los hepatocitos; hinchazón y necrosis del epitelio de los túbulos contorneados y degeneración vacuolar de los túbulos de recolección en los riñones, y pequeñas lesiones hemorrágicas y edema general de los pulmones (Davis *et al.*, 1963).

Davis *et al.*, (1963) también determinaron la toxicidad de tetrametilo y tetraetilo de plomo inhalados para los perros paches. Estos últimos fueron expuestos a 44 (n=1), 23 (n=1), 12 (n=2) y 4 (n=2) mg/m³ de tetrametilo de plomo, ó 42 (n=1), 22 (n=1) y 12 (n=2) mg/m³ de tetrametilo de plomo, durante 7 horas/día, 5 días/semana. Los perros expuestos a > 12 mg/m³ de tetrametilo de plomo murieron dentro de los 15 días de exposición, mientras que los que fueron expuestos 4 mg/m³ murieron al cabo de 84 y 107 exposiciones. Todos los perros expuestos a tetraetilo de plomo (12 a 42 mg/m³) murieron alrededor de los 30 días de exposición. Los efectos histológicos fueron similares a los señalados para las ratas (lesiones

encefálicas, hepáticas, pulmonares y renales), aunque no se tuvieron detalles de efectos específicos relacionados con las dosis. Este estudio (Davis *et al.*, 1963) demuestra claramente la mayor sensibilidad de los perros a los tetraalquilos de plomo, en comparación con las ratas.

En un estudio realizado en Polonia (Przybylowski *et al.*, 1977), disponible en la forma de un resumen en inglés, se expusieron conejos a gasolina con y sin plomo durante seis meses para determinar los efectos tóxicos del tetraetilo de plomo como aditivo de combustibles. La exposición fue de 60 mg/l de gasolina durante cuatro horas/día, 6 días/semana por espacio de seis meses.

Ocurrieron efectos similares (disminución de la monoaminoxidasa hepática y sérica, y aumento de la glioxalasa hepática y pulmonar) entre los conejos expuestos a gasolina con y sin plomo. Los autores sacaron en conclusión que el tetraetilo de plomo al parecer no contribuía a los efectos tóxicos de la gasolina.

Boeckx *et al.*, (1977) realizaron un estudio de intoxicación por plomo entre niños que inhalaban gasolina. Entre los dos grupos de niños (n=43 y 50) con hábitos crónicos de inhalación de gasolina, los niveles medios de la deshidrogenasa del ácido aminolevulínico fueron aproximadamente 30% de las correspondientes al grupo control, y la disminución de la actividad enzimática se correlacionó con la frecuencia de exposición. Los casos de intoxicación aguda por plomo a causa de la inhalación crónica de gasolina han incluido disminución de la hemoglobina, aumento del ácido aminolevulínico y la coproporfirina en la orina y punteado basófilo (Boeckx *et al.*, 1977; Robinson, 1978). El plomo inorgánico, como un metabolito del tetraalquilo de plomo fue considerado como el agente tóxico, con base en muestras de orina y en los efectos hematológicos.

En un resumen publicado en inglés de un estudio ruso, Korenev (1970) informa que los síntomas de la intoxicación crónica por exposición ocupacional a tetraetilo de plomo: "...incluyeron trastornos funcionales del sistema nervioso autónomo, estrés simpático-suprarrenal, síndrome hiperestémico de tipo neurótico, síndrome miasténico, hipotonía vascular, bradicardia e hipotermia".

5.6. Otra información pertinente

Después de la administración oral a ratas, de tetraetilo y tetrametilo de plomo se obtuvieron valores de la DL_{50} con dosis única de 12,3 a 14,18 mg/kg (Schroeder *et al.*, 1972a,b) y 110 mg/kg (Cremer y Callaway, 1961), respectivamente. Los valores de la CL_{50} por inhalación para tetraetilo y tetrametilo de plomo fueron de 850 y 8 870 mg/m³ (Cremer y Callaway, 1961). Después de la inyección intraperitoneal, la toxicidad aguda en orden decreciente fue trietilo de plomo, tetraetilo de plomo, trimetilo de plomo y tetrametilo de plomo (Hayakawa, 1972). Kawamori *et al.*, (1983) informan que los valores de TL_{50} para la exposición a 20; 40; 60 y 80 mg de tetraetilo de plomo por inyección intraperitoneal fueron de 149, 60, 47 y 39 min, respectivamente.

En un estudio de toxicidad aguda, Heywood *et al.*, (1978) administraron tetraetilo y tetrametilo de plomo por inyección intravenosa a grupos de dos machos y dos hembras de monos *Rhesus* en concentraciones de 6 mg/kg/día durante 7 días, con un periodo de recuperación de 10 días. También se les inyectaron 0,6 mg/kg/día de tetraetilo de plomo o 1,2 mg/kg/día de tetrametilo de plomo por espacio de siete días, al término de los cuales se duplicaron las dosis y las administraron durante otros siete días. Se sacrificaron a un macho y una hembra de cada grupo al cabo de los 14 días de tratamiento y mantuvieron a los sobrevivientes hasta los 28 días. Tres de los cuatro monos que recibieron 6 mg/kg/día de tetraetilo de plomo fueron sacrificados en los días 4 ó 5, y en ellos los síntomas tóxicos graves incluyeron hipoactividad y temblores musculares, disminución notable del peso corporal, reducción de la ingestión de alimentos y anormalidad del reflejo rotuliano. Los cambios histológicos entre los monos a los que se administraron 6 mg/kg/día abarcaron degeneración de músculo esquelético, degeneración axónica periférica, disminución de las reservas hepáticas de glucógeno, formación de depósitos grasos en los túbulos corticales renales y depresión de la actividad de la colinesterasa encefálica (62% de los controles). La depresión del reflejo de prensión fue advertida en 2 de 4 monos que recibieron 0,6 a 1,2 mg/kg/día de tetraetilo de plomo. En cuanto a los monos a los

que se administró tetrametilo de plomo, se informó de depresión del reflejo rotuliano en 2 de 2 y 3 de 4 monos expuestos a 6; y 1,2 y 2,4 mg/kg/día, respectivamente. Los monos que recibieron la concentración más alta presentaron nerviosidad e hiperexcitabilidad. Los dos monos a los que se dio muerte durante el periodo de exposición a 6 mg/kg/día de tetrametilo de plomo tuvieron degeneración axónica periférica y en músculo esquelético. No se observaron cambios histológicos en los monos con exposición de 1,2 y 2,4 mg/kg/día (Heywood *et al.*, 1978).

Se han producido alteraciones en las respuestas de conducta de ratas tratadas con tetraetilo de plomo (Matsui *et al.*, 1984) y tetraetilo de plomo (Booze *et al.*, 1983). La frecuencia con que presionaron la palanca para obtener alimento disminuyó en ratas a las que se administró tetraetilo de plomo en concentraciones de 10; 20 y 40 mg/kg en inyección intraperitoneal única (Matsui *et al.*, 1984). Se informa que ocurrieron otros cambios en las normas de comportamiento, pero sin especificarlos. En ratas recién nacidas expuestas al trietilo de plomo por administración de dosis a las madres (3 ó 6 mg/kg por inyección subcutánea) se redujeron la discriminación olfatoria y la búsqueda del pezón materno. Las ratas recién nacidas también presentaron temblores leves, y las ratas macho recién nacidas de dosis alta presentaron hipoactividad, mientras que las hembras recién nacidas de dosis baja estuvieron hiperactivas.

En un resumen publicado en inglés de un estudio polaco, Karkos y Sikora (1973) informan de degeneración neuronal en ratas expuestas a gasolina con plomo (10 mg/l de hidrocarburo) que contenía 0,025 mg/l de plomo durante 6 h/día por espacio de seis días. Los cambios degenerativos ocurrieron en el riencéfalo, el hipotálamo, formación reticular y los óvulos neocorticales. También se informa de hiperplasia de células gliales, lesiones de la vaina de mielina y lesiones vasculares. Los autores sugieren que los hidrocarburos de la gasolina y tetraetilo de plomo ejercen un efecto sinérgico sobre el sistema nervioso central.

Diversos investigadores (Akai *et al.*, 1982; Niklowitz, 1974; Konat y Clausen, 1976) han indicado que la exposición aguda a tetraetilo de plomo origina cambios histológicos de las células

nerviosas del SNC. En ratas tratadas por inyección intraperitoneal 10; 20; 40; 60 u 80 mg/kg de tetraetilo de plomo durante 2 a 7 días, se observó degeneración hidrópica extensa en cerebro, cerebelo y médula espinal. Ocurrió necrosis del hipocampo después de la administración de más de 20 mg/kg/día (Akai *et al.*, 1982). En conejos, la inyección intraperitoneal de 100 mg/kg de tetraetilo de plomo produjo convulsiones y cambios histológicos encefálicos, con una latencia de 12 a 18 horas. Se observaron lesiones de las células astrogiales y piramidales, así como degeneración neuronal y cambios subcelulares (Niklowitz, 1974).

Se administró trietilo de plomo a ratas recién nacidas por inyección intraperitoneal en los días 14, 16 y 18 (grupo A) ó 20, 22 y 24 (grupo B) para determinar sus efectos tóxicos durante los periodos de mielinización inicial y deposición máxima de mielina (Konat y Clausen, 1976; Konat *et al.*, 1976, 1979). Ocurrió retraso del crecimiento en ambos grupos tratados. En el grupo A resultó inhibida la síntesis de lípidos prosencefálica. En el grupo B se inhibió la deposición de mielina y disminuyeron los sulfátidos de la mielina. En ratas tratadas únicamente en los días 20 (8 mg/kg) y 24 (5 mg/kg), la deposición de membrana fue inhibida en la formación de mielina, mientras que la deposición de la fracción lípida de mielina resultó menos significativamente alterada. La síntesis de proteínas relacionada con la formación de la membrana de mielina también se vio inhibida, y el experimento afectó en menor grado la síntesis encefálica total de proteínas, que indica especificidad para las proteínas de la mielina (Konat *et al.*, 1979). La administración de trietilo de plomo no modificó las concentraciones relativas de las cinco proteínas principales de la mielina (Konat y Clausen, 1978).

Chang *et al.* (1980) investigaron los efectos de tetraetilo de plomo sobre los riñones en conejos a los que administraron 100 ó 200 mg por animal (con peso corporal de 2,5 kg) en inyección intraperitoneal única. Sacrificaron a los animales al iniciarse la intoxicación (con hiperirritabilidad, temblores y convulsiones) y prepararon la corteza renal y la examinaron con microscopio electrónico. No fueron evidentes cambios patológicos con el microscopio óptico, pero se observaron cambios patológicos celulares ultraestructurales en el epitelio de los túbulos proxi-

males. También se observaron cambios subcelulares en los lisosomas y el retículo endoplásmico rugoso, lo que hace pensar en modificaciones de la síntesis de proteínas.

En humanos con intoxicación aguda con tetraetilo de plomo a causa de la inhalación de gasolina con plomo, los síntomas tóxicos incluyen irritabilidad nerviosa, temblores, náusea, vómito y delirio. Se ha informado de la muerte de un sujeto. Muchos casos entrañan hábitos de inhalación crónicos; es factible que las exposiciones sean muy breves y más frecuentes durante la primavera y el verano. La inhalación de gasolina se correlaciona con desempeño deficiente en la escuela y conducta delincuente (Ross, 1982; Coulehan *et al.*, 1983).

6. TOXICIDAD ACUATICA

6.1. Efectos agudos

Se ha investigado la toxicidad aguda de los alquilos de plomo en la biota acuática para tres especies de peces y dos de invertebrados (Cuadro 6-1). Todos los datos de toxicidad en invertebrados y vertebrados se limitan a la exposición a tetraalquilos de plomo, que son los que tienen mayor capacidad de ejercer efectos dañinos en el medio ambiente.

Turnbull *et al.*, (1954) informan sobre valores de la CL_{50} estáticos en 24 y 48 horas de 2,0 y 1,4 mg/l, respectivamente, para *Lepomis macrochirus* expuesto al tetraetilo de plomo. Realizaron las pruebas de toxicidad a 20°C, con concentraciones nominales preparadas a partir de agua de grifo con filtro de carbón en la ciudad de Filadelfia.

Dawson *et al.*, (1977) investigaron la toxicidad de tetrametilo de plomo para *Lepomis macrochirus* y *Menidia beryllina*. Ambas especies estuvieron expuestas a concentraciones nominales de tetraetilo de plomo en sistemas de renovación estática (no se informa sobre la velocidad de renovación). Los valores de los CL_{50} en 96 horas fueron de 84 y 13,5 mg/l de tetrametilo de plomo para *Lepomis macrochirus* y *Menidia berillina*, respectivamente.

Maddock y Taylor (1980) estudiaron la toxicidad aguda del tetraetilo y el tetrametilo de plomo para *Pleuronectes platessa*.

Los valores de la CL_{50} con el método de flujo en 96 horas fueron de 0,23 y 0,05 mg/l de tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo, respectivamente, a partir de concentraciones de prueba medidas del agente tóxico en disolución.

Los altos valores de toxicidad señalados por Turnbull *et al.*, (1954) (valor de la CL_{50} en 48 h de 1,4 mg/l de tetraetilo de plomo para *Lepomis macrochirus*) y Dawson *et al.* (1977) (valores de la CL_{50} en 96 h de 84 y 13,5 mg/l de tetrametilo de plomo para *Lepomis macrochirus* y *Menidia berillina*, respectivamente) son representativos de la subestimación de la toxicidad calculada a partir de concentraciones nominales del agente tóxico. Ello podría deberse a la pérdida de toxinas del ambiente de prueba por volatilización y degradación.

Maddock y Taylor (1980) también investigaron la toxicidad del tetraetilo de plomo y el tetrametilo de plomo con el método de flujo para el molusco marino *Mytilus edulis*. Los valores de la CL_{50} en 96 h fueron de 0,10 y 0,27 mg/l para tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo, respectivamente, con la exposición de dicho molusco a una temperatura de 14°C. Kolosova y Stroganov (1973) informan sobre la inhibición de la reproducción de *Daphnia magna* expuesta a 0,04 mg/l de tetrametilo de plomo durante un periodo de tiempo no especificado.

Giaccio (1977) expuso a seis especies de peces del mar Adriático a concentraciones acuáticas de tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo que variaron entre 0,5 y 18 mg/l, e informó sobre las observaciones de detección y prevención. Hubo diferencias entre especies con relación a la concentración más baja de prevención de cada agente tóxico, pero estas diferencias no se relacionan con el tipo de pez o su hábitat natural.

6.2. Efectos crónicos

No se localizaron, en la literatura disponible que se cita en el Apéndice, datos pertinentes acerca de la toxicidad crónica de alquilos de plomo para los organismos acuáticos.

6.3. Efectos sobre las plantas

Marchetti (1978) informa de valores de la CE_{50} (la concentración

Cuadro 6-1

Toxicidad aguda del tetraetilo y tetrametilo de plomo para organismos de agua dulce y salada

Especie	Duración	Concentración	Método	Efecto	Referencia
Pez luna de agallas azules <u>Lepomis macrochirus</u>	24	2,0 nominal	20°C estático agua de grifo de Filadelfia filtrada con carbón	CL ₅₀ Tetraetilo de plomo	Turnbull et al., 1954
	48	1,4 nominal	20°C estático agua de grifo de Filadelfia filtrada con carbón	CL ₅₀ Tetraetilo de plomo	Turnbull et al., 1954
	96	84,0 nominal	23°C renovación estática	CL ₅₀	Dawson et al., 1977
	96	13,5 nominal	20°C renovación estática, marina	Tetrametilo de plomo CL ₅₀ Tetrametilo de plomo	Dawson et al., 1977
<u>Menidia beryllina</u>	96	0,23 medio	15°C fujo marino	CL ₅₀	Maddock y Taylor, 1980
<u>Pleuronectes platessa</u>	96	0,05 medio	15°C fujo marino	tetrametilo de plomo CL ₅₀ tetrametilo de plomo	Maddock y Taylor, 1980
<u>Daphnia magna</u>	SI	0,04	SI	Reproducción inhibida	Kolosova y Stroganova, 1973
<u>Mytilus edulis</u>	96	0,10	14°C fujo marino	CL ₅₀ tetraetilo de plomo	Maddock y Taylor, 1980
	96	0,27	14°C fujo marino	CL ₅₀ tetraetilo de plomo	Maddock y Taylor, 1980

necesaria para causar una reducción del 50% de la productividad primaria, medida por análisis del [^{14}C] en 96 h de 0,165 y 0,015 de tetrametilo de plomo y tetraetilo de plomo, respectivamente, para el alga *Dunallella tertiolecta*. Maddock y Taylor (1980) emplearon técnicas similares para calcular los valores de la CE_{50} en seis horas de 1,3 y 0,1 mg/l de tetrametilo de plomo y tetraetilo de plomo, respectivamente, para el alga *Phacodactylum tricornutum*.

Silverberg et al. (1977) registraron disminuciones en el crecimiento celular y la actividad fotosintética de un alga de agua dulce expuesta al tetrametilo de plomo. Determinaron un valor de la CE_{50} para cuatro horas $<0,3$ mg/l para *Ankistrodesmus fulcatus*. Evaluaron el crecimiento celular y la actividad fotosintética mediante recuentos de células por peso seco y métodos de análisis del ^{14}C -carbonato, respectivamente.

Roederer (1980, 1981b,c, 1983, 1984) describió deformaciones del núcleo, modificaciones estructurales de las mitocondrias y aumentos en la actividad autolítica causados por la exposición del *Poteroiochromonas malhamensis* a tetraetilo de plomo y sus derivados, trietilo de plomo, dietilo de plomo y plomo inorgánico. El tetraetilo y el trietilo de plomo fueron considerablemente más tóxicos que el plomo inorgánico, y las alteraciones ultraestructurales resultantes fueron más complejas y generalmente abarcaron a todos los organelos celulares. Los efectos ultraestructurales más notables del plomo orgánico fueron un aumento en el número o el tamaño de los núcleos, las vacuolas contráctiles, los cloroplastos y los dictiosomas, o ambos tipos de cambios. Se observó una acumulación notable de microgotas de lípidos y de lisosomas, al igual que la presencia de cuerpos residuales (semejantes a la lipofusina). Los complejos de cuerpos basales consistieron hasta en cuatro cuerpos basales sin contactos visibles con la membrana celular o los flagelos en el citoplasma de células gigantes.

6.4. Residuos

El potencial de bioacumulación del tetraetilo de plomo (factor de bioconcentración de aproximadamente 18 000 con 0,8 mg/l)

en ostras puede ser riesgosa para organismos de niveles tróficos superiores (U.S. EPA, 1969).

Maddock y Taylor (1980) investigaron el potencial de bioacumulación en 96 horas de tetrametilo de plomo y tetraetilo de plomo con concentraciones máximas de 0,7 y 0,2 mg/l respectivamente, en *Crangon crangon*, *Mytilus edulis* y *Pleuronectes platessa*. Los valores de factor de bioconcentración de tetrametilo de plomo y tetraetilo de plomo para estas tres especies fueron de 20 y 650, 170 y 120, y 60 y 130, respectivamente. Deben interpretarse los resultados con precaución, ya que con concentraciones de exposición superiores a la CL_{50} en 96 h habría muerto una proporción significativa de los animales antes del fin del periodo de prueba.

6.5. Otra información pertinente

Wong y Chau (1979) investigaron el potencial de que microorganismos autóctonos de ciertos sedimentos acuáticos metilaran los compuestos orgánicos e inorgánicos de plomo a tetrametilo de plomo tóxico y volátil. Informan que la metilación de los compuestos orgánicos de plomo fue rápida en ausencia y presencia de sedimentos, mientras que la metilación del plomo inorgánico fue esporádica. También según su informe, la metilación aumentó la toxicidad del plomo para diversas especies de algas de agua dulce y la bioacumulación del plomo en concentraciones altas en los peces.

7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES

7.1. Para humanos

El Occupational Safety and Health Administration (Code of Federal Regulations, 1981) estableció una norma de 0,075 mg/m³ para tetraetilo y tetrametilo de plomo. También indicó la contribución potencial de la absorción a través de la piel a la exposición global. La ACGIH (1984) recomendó una media ponderada en el tiempo, valor umbral límite de 0,15 mg/m³, con

una contribución significativa de la absorción dérmica a la dosis de tetraetilo y tetrametilo de plomo. La ACGIH (1984) recomendó una media ponderada en el tiempo, nivel de exposición a corto plazo de 15 minutos durante una jornada laboral de 8 h de $0,5 \text{ mg/m}^3$. No se localizaron guías o normas para otros alquilos de plomo en la literatura disponible que se cita en el Apéndice.

7.2. Para ambientes acuáticos

No se localizaron, en la literatura disponible que se cita en el Apéndice, guías y normas para la protección de organismos acuáticos contra los efectos tóxicos de los alquilos de plomo.

8. EVALUACION DE RIESGO

Son escasos los datos pertinentes acerca de la carcinogenicidad de los alquilos de plomo. Robinson (1974, 1976) identificó un aumento leve en la incidencia de cáncer de la piel (7 de 139) entre trabajadores expuestos a tetraetilo de plomo durante >20 años, en comparación con controles emparejados (4 de 139), pero este aumento no fue estadísticamente significativo. Su estudio trata únicamente acerca de los empleados actuales, y no incluye un análisis de mortalidad de los trabajadores que dejaron de laborar a causa de jubilación o enfermedades. Haring (1980) informa sobre resultados preliminares de un aumento de diez veces del mieloma múltiple en comparación con la incidencia esperada entre, un grupo de trabajadores del tetraetilo de plomo, pero no menciona la incidencia ni detalles adicionales. Kantor *et al.*, (1979) plantearon una asociación entre el desarrollo del tumor de Wilms en niños y la exposición "relacionada con el plomo" de sus padres, aunque no es posible sacar una conclusión definitiva a raíz de muchos factores de influencia, incluida la exposición a hidrocarburos. En ratones tratados en el periodo neonatal con tetraetilo de plomo en dosis de $0,6 \text{ mg}$ (dosis total) en cuatro inyecciones subcutáneas semanales y mantenidos durante 49 a 51 semanas, la incidencia del linfoma, en especial la leucemia linfática, fue de 5 de 41 y 1 de 26 entre las hembras y los machos tratados: (Epstein y Mantel, 1968). No

hubo linfomas en las 48 hembras de control y sí en 1 de los 39 machos control. La incidencia de hepatomas y fibrosarcomas al parecer no estuvo influida por la exposición a tetraetilo de plomo. Los datos escasos de mutagenicidad impiden sacar conclusiones acerca de la capacidad mutagénica de los alquilos de plomo en humanos. También son insuficientes los datos acerca de los alquilos de plomo para inferir conclusiones relativas a la carcinogenicidad de estos compuestos. Según se menciona en los capítulos 4 y 5, los tetraalquilos y trialquilos de plomo sufren metabolización a productos de menor alquilación, incluido el plomo inorgánico, por lo que algunos de los efectos del plomo inorgánico podrían ser resultado de la exposición a los alquilos de plomo. En lo relativo al potencial carcinogénico del plomo, la U.S. EPA (1984) declaró:

*"Es difícil concluir cuál es el papel que podría desempeñar el plomo en la inducción de neoplasia humana. Los estudios epidemiológicos de trabajadores expuestos al plomo no proporcionan hallazgos definitivos. Sin embargo, justifican cierta atención los aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de cáncer en las vías respiratorias y en el aparato digestivo en trabajadores expuestos al plomo y otros agentes. Es evidente que el acetato de plomo puede causar tumores renales en algunos animales de experimentación, de modo que parece razonable sacar en conclusión que por lo menos dicho compuesto debe ser considerado carcinogénico y parece sensato tratarlo como tal con relación a seres humanos (de conformidad con las conclusiones y recomendaciones de IARC). Sin embargo, esta declaración debe tomar en cuenta que se ha observado que el plomo aumenta las incidencias de tumores en animales sólo con concentraciones relativamente altas y, por lo tanto, no parece ser un carcinógeno potente. Estudios realizados *in vitro* sustentan de manera adicional la función genotóxica y carcinogénica del plomo, aunque también indican que el plomo no es potente en tales sistemas".*

No se ha demostrado que el tetraetilo, el tetrametilo y el trimetilo de plomo causen malformaciones teratogénicas en fetos expuestos *in utero* (véase la Sección 5.3.). Se ha informado de efectos tóxicos en madres y fetos, que han ocurrido con dosis

similares de los alquilos de plomo. La exposición al tetraetilo de plomo durante la gestación causa efectos tóxicos en la madre y en el feto, así como disminución de la fertilidad en ratas y ratones hembra expuestas a 1,0 y 10,0 mg/kg/día en los días 6 al 16 ó 5 al 15 de la gestación, respectivamente. No resultaron evidentes efectos tóxicos o disminución de la capacidad reproductiva después de la exposición a 0,01 ó 0,10 mg/kg/día en ambas especies (Kennedy *et al.*, 1975). McClain y Becker (1972) informan sobre efectos tóxicos en la madre, retrasos del desarrollo fetal y aumento en los sitios de resorción en ratas expuestas a 15 mg/kg de tetraetilo de plomo y 112 mg/kg de tetrametilo de plomo en los días 9 y 11.

Los alquilos del plomo al parecer tienen efectos sobre la capacidad reproductiva si la exposición ocurre en los inicios de la gestación. Kennedy *et al.* (1975) informan de disminución en la frecuencia de preñez en ratones hembra que recibieron 10 mg/kg de tetraetilo de plomo en los días 5 al 15, con aumento en las resorciones y disminución en el número de fetos vivos por camada después de la administración de 1,0 y 10,0 mg/kg/día. En forma similar, se observó una frecuencia baja de preñeces en ratas tratadas con 10,0 mg/kg/día en los días 6 al 18 de la gestación, mientras que aumentaron las resorciones y disminuyó el número de fetos vivos en los grupos a los tratados con 1,0 y 10,0 mg/kg/día de tetraetilo de plomo (Kennedy *et al.*, 1975). Se incrementó el número de sitios de resorción en ratas expuestas a 15 mg/kg/día de tetraetilo de plomo y 112 mg/kg/día de tetrametilo de plomo en los días 9 al 11 de gestación (McClain y Becker, 1972). Odenbro *et al.* (1982) trataron a ratones hembra con trietilo de plomo 3,0 y 6,0 mg/kg, en los días 3 y 4 de gestación e informaron de una disminución en las concentraciones plasmáticas de progesterona y estradiol en el momento de la implantación del blastocisto.

La reducción en las concentraciones de estas hormonas podría dar por resultado la disminución de la fertilidad y el aumento en la resorción de fetos.

Kihlstrom y Odenbro (1983) informan que la administración de trietilo de plomo en dosis de 2,5 mg/kg en los días 62 ó 63 de la gestación a cobayos redujo la transferencia placentaria de aminoácidos al feto, lo que podría originar disminución del desarrollo fetal.

En un estudio de 20 semanas de administración de tetrametilo y tetraetilo de plomo por sonda, Schepers (1964) informó que las ratas tratadas con 0,011 ó 0,0017 mg/kg/día durante 5 días/semana, respectivamente, presentaron hinchazón y sensibilidad hepáticas, con cambios histológicos (vacuolización y degeneración citoplásmica) en los hepatocitos. Las ratas tratadas con 1,08 ó 0,17 mg/kg/día respectivamente, desarrollaron patologías similares pero más graves. Heywood *et al.*, (1979) informan que no fueron evidentes signos de toxicidad en monos Rhesus que recibieron dosis orales de 6 microgramos/kg/día de tetraetilo o tetrametilo de plomo durante seis meses. La exposición por inhalación a tetrametilo o tetraetilo de plomo en concentraciones de 12 mg/m³ (7 horas/día, 5 días/semana) durante 150 días causó hepatotoxicidad (hinchazón, agrandamiento del núcleo y degeneración vacuolar de los hepatocitos) y daños neurológicos en ratas. Dosis más altas (de 22 a 63 mg/m³) causaron un nivel de mortalidad más alto (del 80 al 90%) en las ratas, en un lapso de 5 a 30 días (Davis *et al.*, 1963). Aumentó inicialmente la mortalidad temprana en perros expuestos a 4 mg/m³ de tetrametilo de plomo ó 12 mg/m³ de tetraetilo de plomo (durante 4 horas/día, 5 días/semana).

La exposición a los compuestos de alquilo de plomo de la gasolina por aspiración habitual ha evidenciado datos de deterioro de la biosíntesis del hemo en niños (Boeckx *et al.*, 1977; Robinson, 1978). Entre los efectos se incluyeron la disminución en las concentraciones de la deshidrogenasa del ácido aminolevulínico, disminución de las concentraciones de hemoglobina, y aumento en la excreción del ácido aminolevulínico en la orina. Están ampliamente documentados los efectos del plomo inorgánico sobre la síntesis del hemo (U.S. EPA, 1984).

Es inapropiado, con base en los datos toxicológicos disponibles, determinar el riesgo de carcinogenicidad estimada (q1*) para cualquiera de los compuestos de alquilo de plomo. Por lo tanto, los datos de toxicidad deben ser usados para determinar una ingestión diaria aceptable. Según se señaló con anterioridad, el tetraalquilo de plomo es desalquilado a trialquilo de plomo, el cual es positivamente desalquilado a otros productos alquilados inferiores incluyendo plomo inorgánico. Han sido asociados a niveles elevados en sangre de plomo inorgánico con efectos en

la salud inducidos por el plomo en seres humanos, incluyendo inhibición de la biosíntesis del hemo y neurotoxicidad (U.S. EPA, 1984). En adultos, los umbrales son < 10 microgramos de plomo/dl de sangre para dañar la síntesis del hemo y de 30 a 40 microgramos/dl para efectos neurotóxicos. En niños, los umbrales son 10 microgramos/dl y 10 a 15 microgramos/dl. También ha sido asociada la exposición a alquilos de plomo a la biosíntesis del hemo (daño atribuible al plomo inorgánico) y neurotoxicidad (atribuible al trietilo de plomo). Si se considera como nivel más bajo con efectos adversos observados a la exposición al plomo que de por resultado niveles de plomo en sangre de 10 microgramos/dl, se puede calcular la ingestión diaria aceptable para alquilos de plomo con base en la analogía con el plomo inorgánico. La U.S. EPA. (1984) ha determinado en diversos estudios, que una pendiente de 0,06 representa la mejor estimación para relacionar los niveles de plomo en sangre con la exposición en el agua potable en concentraciones < 100 microgramos/l. Por lo tanto, la concentración en el agua que podría resultar el límite umbral en sangre de 10 microgramos/dl es 167 microgramos/l. Aunque esta concentración es mayor que 100 microgramos/l (punto en el cual la relación se vuelve no lineal), representa el mejor estimado. Suponiendo que un adulto consume 2/l agua/día, el nivel más bajo con efectos adversos observados podría ser de 334 microgramos/día. Usando un factor de incertidumbre de 100, 10 porque es el nivel más bajo con efectos adversos observados y 10 para proteger a los individuos más sensibles, la ingestión diaria aceptable para el plomo podría ser de 3,34 microgramos/día. Esta es una estimación muy conservadora y desarrollada únicamente con fines de comparación, y no se la propone como una ingestión diaria aceptable del plomo inorgánico. Las ingestiones diarias aceptables para cada uno de los alquilos de plomo se pueden calcular multiplicando 3,34 microgramos/día por la proporción que corresponde al peso molecular de cada uno de los alquilos de plomo (véase el Cuadro 1-1). Por ejemplo, para tetraetilo de plomo se tendría:

$$\text{microgramos/día} \times \frac{3,34 \quad 323,45 \text{ (peso molec. tetraetilo de plomo)}}{207,19 \text{ (peso molecular del Pb)}} = 5,2 \text{ microgramos/día}$$

Las ingestiones diarias aceptables de los demás alquilos del plomo, calculados en forma similar, varían entre 4,08 microgramos/día para trimetilo de plomo y 7,02 para tetrabutilo de plomo.

Como se indicó arriba, los niveles umbral de plomo en sangre para efectos neurotóxicos son de 30 a 40 microgramos/dl para adultos y 10 a 15 microgramos/dl para niños. Al usar la pendiente de 0,06 para relacionar el nivel en sangre con la exposición, 10 microgramos/dl es equivalente a 167 microgramos/l. Bajo el supuesto de que un niño consume un litro de agua al día, el nivel más bajo con efectos adversos observados para efectos neurotóxicos es de 167 microgramos/l. Usando un factor de incertidumbre de 10, porque el nivel más bajo con efectos adversos observados, se tiene una ingestión diaria aceptable de 16,7 microgramos/día para el plomo (este valor es estimado únicamente con fines de comparación, y no es una ingestión diaria aceptable propuesta para plomo inorgánico). Debido a que los niños son los individuos más sensibles, un factor de incertidumbre adicional es innecesario.

El uso del umbral de 30 microgramos/dl de plomo sobre sangre para adultos resulta en un nivel de exposición de 500 microgramos/l. Considerando que un adulto consuma 2/l de agua diarios, el nivel más bajo con efectos adversos observados para adultos es de 1 000 microgramos/día. La ingestión diaria aceptable, considerando un factor de incertidumbre de 100 (que incluye uno de 10 para el nivel más bajo con efectos adversos observados y otro de 10 para proteger a los individuos más sensibles), podría ser 10 microgramos/día para el plomo. Sobre una base molar, la ingestión diaria aceptable equivaldría a 15,6 microgramos/día para tetraetilo de plomo y 12,9 microgramos/día para tetrametilo de plomo. Sin embargo, según declaración de la U.S. EPA (1984), tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo: *"...son mucho más neurotóxicos que el plomo inorgánico sobre la base de una dosis equivalente"*. Por lo tanto, parece inapropiado derivar una ingestión diaria aceptable para los alquilos de plomo por analogía con el plomo inorgánico.

Se pueden usar los datos de toxicidad de tetraetilo y tetrametilo de plomo en animales de experimentación para calcular la ingestión diaria aceptable. Heywood *et al.*, (1979) informaron que no hubo signos de toxicidad apreciables en el examen histológico y macroscópico de monos Rhesus a los que se administraron

dosis orales de tetrametilo y tetraetilo de plomo de 6 microgramos/kg/día durante seis meses. Schepers (1964) informó de signos de hepatotoxicidad (inflamación pancreática), hipertrofia cardíaca y lesiones neuronales leves entre ratas a las que administró dosis orales de 1,7 microgramos/kg/día de tetraetilo de plomo u 11,0 microgramos/kg/día de tetrametilo de plomo durante 5 días/7 días por espacio de 20 semanas. Davis *et al.*, (1963) mencionan lesiones hepáticas y neuronales entre ratas expuestas a tetraetilo y tetrametilo de plomo 12 mg/m³ (dosis oral equivalente de 0,80 mg/kg/día, suponiendo una eficiencia de absorción del 50%; 0,223 m³/día de respiración y 0,35 kg peso corporal en ratas) durante 7 horas/día, 5 días/7 días por espacio de 150 días. Los perros fueron más sensibles a los compuestos alquílicos de plomo, con disminución de la supervivencia con (4 mg/kg) de tetrametilo de plomo (dosis oral equivalente de 0,04 mg/kg/día, suponiendo una eficiencia de absorción de 50%; 1,5 m³/día de respiración y 14 kg de peso corporal para perros) ó 12 mg/m³ de tetraetilo de plomo (dosis oral equivalente de 0,13 mg/kg/día). Estos datos sustentan la conclusión de que 1,7 microgramos/kg/día es el nivel más bajo con efectos adversos observados para los compuestos de tetraalquilo de plomo (Schepers, 1964). Dado que los diversos alquilos de plomo parecen tener toxicidades similares, y los tetraalquilos de plomo son metabolizados a las formas trialquílicas, supondremos que este nivel más bajo con efectos adversos observados podrá ser adoptado como representativo de todos los alquilos de plomo. La dosis diaria correspondiente basada en el nivel más bajo con efectos adversos observados en animales es de 1,2 microgramos/kg/día (1,7 microgramos/kg/día x 5/7 días). El factor de incertidumbre apropiado para la conversión del nivel más bajo con efectos adversos observados subcrónico en animales a una ingestión diaria aceptable crónica para humanos que proteja incluso a los individuos más sensibles es de 10 000. La ingestión diaria aceptable para los alquilos de plomo es, por lo tanto, de 0,00012 microgramos/kg/día ó 0,0084 microgramos/día para un hombre de 70 kg. Hasta que no se disponga de datos de toxicidad crónica apropiados y datos definitivos sobre carcinogenicidad para compuestos de alquilo de plomo específicos, se considera que esta ingestión diaria aceptable de 0,0084 microgramos/día, determinada a partir de los datos de toxicidad del tetraetilo de plomo, es suficien-

temente protectora para la exposición a los alquilos de plomo en general.

9. CLASIFICACION DE CANTIDAD REFERIBLE (CR) CON BASE EN LA TOXICIDAD CRONICA

9.1. Clasificación de cantidad referible (CR) basada en la toxicidad crónica

Los datos de toxicidad pertinentes para la derivación de CR para los alquilos de plomo están limitados a estudios subcrónicos y de teratogenicidad de tetraetilo y tetrametilo de plomo (véanse las Secciones 5.3 y 5.5) y están resumidos en el Cuadro 9-1 (tetraetilo de plomo) y el Cuadro 9-2 (tetrametilo de plomo).

Heywood *et al.*, (1979) trataron a monos *Rhesus* con dosis orales de tetraetilo y tetrametilo de plomo de 6 microgramos/kg/día durante seis meses sin signos de toxicidad o efectos histopatológicos aparentes. Dado que no fueron observados efectos, estos datos son inapropiados para la determinación del resultado compuesto y la CR, desde que no se puede establecer un VCe basado en la ausencia de efectos.

Kennedy *et al.*, (1975) trataron ratas y ratones hembra preñadas con tetraetilo de plomo, 0,01; 0,10; 1,0 ó 10,0 mg/kg/día en los días 6 al 16 (ratas) y 5 a 15 (ratones) de gestación. En las ratas y en los ratones se observó toxicidad para las madres, evidenciada por la disminución en el aumento de peso corporal, y fetotoxicidad, con las dosis de 1,0 y 10,0 mg/kg/día. No hubo datos de teratogenicidad. Las dosis efectivas mínimas en humanos, asociadas con 1,0 mg/kg/día en ratas y ratones son de 12,0 y 5,3 mg/día, respectivamente. Estas dosis efectivas mínimas son calculadas multiplicando la dosis de 1,0 mg/kg/día por la raíz cúbica del cociente del peso corporal del animal (0,35 kg para ratas y 0,03 kg para ratones) sobre el peso corporal de un humano (70 kg), lo que después se multiplica por 70 kg.

Las dosis efectivas mínimas de 12,0 y 5,3 mg/día corresponden a VCd de 3,9 y 4,4, respectivamente. El efecto de fetotoxicidad, sin importar la toxicidad para las madres y evidencia de teratogenicidad, justifica un VCe de 8. Los resultados compuestos de 31,2

Resumen de la toxicidad del tetraetilo de plomo

Vía	Especie/ cepa	Sexo	No. al in- iciar	Vehículo/es- tado físico	Pureza	Dosis / exposición	Dosis(mg/ kg/día)	Respuesta	Referencia
oral	rata COBS	H	20/grupo	aceite de maíz	98%	1,0 y 10,0 mg/kg/día días 6-16 de gestación	1,0 y 10,0	Disminución de sitios de implantación, aumento de resorciones, disminución de número de fetos vivos, tox- icidad materna.	Kennedy et al., 1975
oral	rata CD-1	H	20/grupo	aceite de maíz	98%	1,0 y 10,0 mg/kg/día días 5-15 de gestación	1,0 y 10,0	Aumento de resorciones, disminución de fetos vivos, toxicidad materna.	Kennedy et al., 1975
oral	rata sprague Dawley	H	3-7/grupo	aceite de maíz	"puro"	7, 5 - 30 mg/kg/día días 9-11 ó 12-14 de gestación	7,5-30	Toxicidad materna, desar- rollo fetal retardado, aumento de resorciones.	McClain y Becker, 1972
oral	rata CD	M,H	6 / sexo / grupo	aceite de ca- huate	NI	0,0017 y 0,17 mg/ kg/día 5 días/se- mana du- rante 20 semanas	0,0012 0,012	higados inflamados des- menzables, placas, reem- plazo adiposo de timo, hiperemia y edema de cere- bro y médula espinal, degeneración de hepatoci- tos, degeneración neuronal con ambos niveles de dosis	Schepers, 1964

CUADRO 9-1

Resumen de la toxicidad del tetraetilo de plomo
(continuación)

oral	monoo / rhesus rata / CFN	M, H	2 / sexo	etano / tolu- eno aire / vapor	NI	6 ug / kg / día du- rante 6 meses 12 g / m ³ , 7 h / día, 5 días / semana durante 150 ex- posiciones	0,006 1,59	ninguna neurosis del control del cere- belo y médula, degeneración de hepatocitos, necrosis y degeneración de tubulos re- nales, pulmones hemorrágicos. Todos los perros murieron dentro de las 30 exposi- ciones	Heywood et al., 1979 Davis et al., 1963 Davis et al., 1963
inhalación		M, H	5 / sexo / grupo		NI				
inhalación	perro / pachón	NI	2	aire / vapor	NI	12-42 mg / m ³ , 7 h / día, 5 días / se- mana hasta 30 exposiciones	0,27-0,94		

Resumen de la toxicidad del tetrametilo de plomo

Vía	Especie/ cepa	Sexo	No. al in- ciar	Vehículo/ estado físico	Pureza	Dosis / exposición	Dosis (mg / kg / día)	Respuesta	Referencia
oral	Rata / Sprague Dawley	H.	4-8/grupo	aceite de maíz	>99%	40-160 mg / kg / día, los días 9-11 ó 12-14 de gestación	40-160	Desarrollo fetal retardado, toxicidad materna	McClain Becker, 1972
						0,011 y 1,08 mg/ kg/día, 5 días/se- mana du- rante 20 semanas	0,0079 y 0,771	hígado hinchado des- menuzable, placa, reemplazo adiposo del timo, hiperemia y edema de cerebro y médula espinal, degeneración de hepatocitos, degeneración neuronal con ambos niveles de dosis	Schepers, 1964
oral	mon o / rhesus	M,H	2/sexo	etanol/tolue- no	NI	6 ug/kg/ día du- rante 6 meses	0,006	Ninguna	Heywood et al, 1979
inhalación	rata/CFN	M,H	5/sexo/ grupo	aire/va- por	NI	12 mg/m ³ 7 horas/ día, 5 días/se- mana du- rante 150 exposi- ciones	159	Lesiones histopatológicas en cerebro, médula espinal, hígado, riñón y pulmones, necrosis en corteza cerebral y médula, y degeneración de tubúlos renales, pulmones hemorragicos	Davis et al, 1963

Cuadro 9-2

Resumen de la toxicidad del tetrametilo de plomo (continuación)

inhalacion perro / pachon	NI	aire / va- por	NI	4 mg/m ³ , 7 h/dia, 5 dias se- mana du- rante 84 y 107 ex- posiciones	0,09	Muerte; perros expuestos a ≥ 12 mg/ mg murieron dentro de las 15 exposi- ciones.	Davis et al., 1963
---------------------------------	----	-------------------	----	--	------	---	--------------------

y 35,2 son obtenidas multiplicando VCd por el VCe respectivo. En ambos casos, los resultados compuestos corresponden a una CR de 100 (Cuadro 9-3). McClain y Becker (1972) observaron también que el tetraetilo de plomo fue fetotóxico después del tratamiento oral a ratas preñadas con 7,5 a 30 mg/kg/día en los días 9 al 11 ó 12 al 14 de gestación, aunque el cálculo de un resultado compuesto para tetraetilo de plomo para este estudio es innecesario, ya que Kennedy *et al.* (1975) observaron efectos similares en ratas con dosis más bajas. McClain y Becker (1972) también trataron ratas preñadas con tetrametilo de plomo por vía oral durante la gestación y observaron efectos fetotóxicos (véase el Cuadro 9-2) con dosis >40 mg/kg/día. La dosis efectiva mínima, calculada como se describió arriba, es de 479 mg/día y corresponde a un VCd de 1,5 (Cuadro 9-4). El VCe de fetotoxicidad es de 8, el resultado compuesto es de 12 y la CR es 1 000.

Schepers (1964) administró 0,17 y 0,0017 mg/kg de tetraetilo de plomo y 1,08 y 0,011 mg/kg de tetrametilo de plomo por sonda en aceite de cacahuete, durante 5 días/semana y 20 semanas, a grupos de 12 ratas CD cada uno. Las ratas tratadas con ambos niveles dosis de tetraetilo de plomo presentaron hinchazón y friabilidad hepáticas con cambios histológicos (vacuolización y degeneración citoplásmica), lesiones del timo y daño neural en el encéfalo y la médula espinal (hiperemia y edema con degeneración neural, deformidad y neuronofagia). Efectos tóxicos similares en hígado y encéfalo ocurrieron en ratas que recibieron tetrametilo de plomo en ambos niveles dosis. Las dosis diarias son de 0,0012 y 0,0079 mg/kg/día basado en la dosis baja de tetraetilo de plomo (0,0017 mg/kg y tetrametilo de plomo (0,011 mg/kg), respectivamente, administradas 5 días/semana. La dosis efectiva mínima correspondiente en humanos es determinada dividiendo por un factor de incertidumbre de 10 para convertir la exposición subcrónica a crónica y multiplicando el resultado por la raíz cúbica del cociente del peso corporal (0,35 kg para las ratas y 70 kg para los humanos) y por 70 kg. La dosis efectiva mínima podría ser 0,0014 mg/día de tetraetilo de plomo ó 0,0094 mg/día de tetrametilo de plomo para un hombre de 70 kg. Los VCd correspondientes podrían ser 9,8 y 8,5, respectivamente. El VCe de cambios macroscópicos e histológicos en el hígado y daño neural observado entre las ratas expuestas a

ambos compuestos de tetraalquilo de plomo es 6. El resultado compuesto para tetraetilo de plomo es de 58,8 para tetrametilo de plomo, 51. En cada caso, el valor apropiado de la CR es 10 (véanse los Cuadros 9-3 y 9-4).

El estudio sobre inhalación de Davis *et al.* (1963) sobre el tetraetilo y el tetrametilo de plomo brinda datos suficientes para determinar los valores del resultado compuesto y la CR. Estos investigadores expusieron a ratas (de la cepa CFN) a cada compuesto a niveles 12 mg/m^3 , 7 horas/día, 5 días/semana, para 150 exposiciones. La muerte se debió a infección ocurrida entre 4 de las 5 ratas macho expuestas a 12 mg/m^3 de tetrametilo de plomo, pero las muertes no fueron consideradas como relacionadas con la exposición. Los exámenes histopatológicos revelaron lesiones en el encéfalo y médula espinal, hígado, riñón y pulmones de las ratas expuestas a ambos compuestos. Las lesiones incluyeron necrosis y degeneración en el encéfalo, degeneración de hepatocitos, necrosis de los túbulos contorneados y colectores, y degeneración, edema y lesiones hemorrágicas en los pulmones. Una dosis animal equivalente de $1,59 \text{ mg/kg/día}$ es calculada ampliando la exposición de 12 mg/m^3 a 24 por día y 7 días por semana, multiplicando por el valor respiratorio de ratas de $0,223 \text{ m}^3/\text{día}$ y dividiendo por el peso corporal de las ratas, de 0,35 kg. Se supone que la absorción es del 100%. Multiplicando la dosis de ratas de $1,59 \text{ mg/kg/día}$ por la raíz cúbica del cociente de peso corporal y por 70 kg, y dividiendo por un factor de incertidumbre de 10 para aproximarse a la exposición crónica, da por resultado una dosis efectiva mínima en humanos de $1,9 \text{ mg/día}$. El VCe basado en esta dosis efectiva mínima es de 5,1, y los efectos tóxicos justifican un VCB de 6. El resultado compuesto y la CR resultantes 30,6 y 100, respectivamente, son aplicables tanto a tetraetilo como a tetrametilo de plomo (véanse los Cuadros 9-3 y 9-4).

Davis *et al.*, (1963) también hicieron pruebas para toxicidad de tetraetilo y tetrametilo de plomo inhalados en perros pachones. Los perros al parecer fueron mucho más sensibles que las ratas a los compuestos de alquilo de plomo, y ocurrió mortalidad en los animales expuestos a 12 mg/m^3 de tetraetilo de plomo y 4 mg/m^3 de tetrametilo de plomo. Las dosis en animales fueron de 0,27 y 0,09 mg/kg/día , respectivamente. Las dosis fueron obtenidas ampliando los niveles de exposición a 24 h día y siete días

semana, multiplicando por el valor de inhalación de los perros, de $1,5 \text{ m}^3/\text{día}$ (Hertzberg y Dourson, 1983) y dividiendo entre el peso medio de un perro (14 kg). Se supuso que la absorción fue de 100%. Las dosis efectivas mínimas en humanos, de 1,1 y 0,37 mg/día, respectivamente, fueron obtenidas multiplicando las dosis en perro por la raíz cúbica del valor de peso corporal y por 70 kg, y dividiendo por un factor de incertidumbre de 10 para aproximarse a la exposición crónica. Las VCD para las dosis efectivas mínimas en humanos son de 5,4 y 6,1 para tetraetilo y tetrametilo de plomo, respectivamente. La VCe apropiada para la muerte es 10. Por lo tanto, los valores de los resultados compuestos para tetraetilo y tetrametilo de plomo con base en estos datos de toxicidad en perros podrían ser de 54 y 61, respectivamente. Basados en los valores de resultado compuesto, los valores asignados de la CR podrían ser de 10 para tetraetilo y tetrametilo de plomo (véanse los Cuadros 9-3 y 9-4).

Un método opcional para la derivación de la CR para alquillos de plomo podría ser usar dosis efectivas mínimas derivadas de los niveles de plomo inorgánico en sangre que están asociados con efectos tóxicos en humanos. Este enfoque podría ser justificable ya que, según se advirtió en los capítulos 4, 5 y 8, los alquillos de plomo son metabolizados a productos alquilados inferiores y plomo inorgánico. Uno de los efectos del plomo inorgánico es la inhibición de la biosíntesis del hemo (U.S. EPA, 1984). Evidencia de inhibición de biosíntesis del hemo (disminución de la actividad de la deshidrogenasa del ácido aminolevulínico y aumento de la excreción en la orina del ácido aminolevulínico) han sido observados en niños que inhalan habitualmente gasolina (Boeckx *et al.*, 1977), y los efectos son atribuibles al plomo inorgánico. El umbral de concentración en sangre para el plomo inorgánico asociado con la inhibición de la biosíntesis del hemo es $< 10 \text{ mg/dl}$ para adultos y $10 \text{ microgramos/dl}$ en niños (U.S. EPA, 1984). La U.S. EPA (1984) determinó que los niveles en sangre de plomo inorgánico pueden ser relacionados con exposiciones a plomo en el agua potable mediante un factor de 0,06. Así: $10 \text{ microgramos de plomo/dl de sangre} \cdot 0,06 = 167 \text{ microgramos de plomo/dl de agua}$. Suponiendo que un adulto consume dos litros de agua/día, y un niño, un litro de agua/día, la concentración en agua es equivalente a dosis de 0,334 mg/día para adultos y 0,167

mg/día para niños. Los VCd son de 6,2 y 6,7, respectivamente. Un VCe apropiado para este efecto sería de 2 ó 3. Al usar el VCe más conservador, de 3, los resultados compuestos serían de 18,6 y 20,1, respectivamente, y corresponderían a una CR de 1 000. La U.S. EPA. (1984) también determinó que los niveles en sangre de plomo podrían estar relacionados con las concentraciones de plomo en el aire mediante un factor de 1,64 para adultos y 1,92 para niños. Así: 10 microgramos de plomo/dl de sangre \cdot 1,64 = 6,1 microgramos/m³ para adultos y 10 microgramos/dl \cdot 1,92 = 5,2 microgramos/m³ para niños. Si suponemos una exposición continua y absorción del 100%, se tiene: 6,1 microgramos/m³ \times 20 m³/día = 122 microgramos/día (0,122 mg/día), donde 20 m³ es el volumen medio inhalado diariamente por un humano adulto. Para un niño de 10 años de edad, se podría aproximar un volumen de inhalación con la siguiente expresión: 0,63 (38 kg) 0,83 = 14 m³/día, suponiendo que un niño de 10 años de edad pesa 38 kg (Snyder *et al.*, 1981). Multiplicando la exposición para niños de 5,2 microgramos/m³ por 14 m³/día, resulta una dosis efectiva mínima de 72,8 microgramos/día o 0,73 mg/día, y es equivalente a un VCd de 5,7. El uso de un VCe de 3 da un resultado compuesto de 17,1 que corresponde a una CR de 1 000.

La exposición de humanos o alquilos de plomo también ha sido relacionada con efectos neurotóxicos, aunque la neurotoxicidad es atribuible a trialquilo de plomo más que a plomo inorgánico. Desde que el trialquilo de plomo es mucho más neurotóxico que el plomo inorgánico, con base en dosis equivalentes (U.S. EPA, 1984), por lo que no es apropiado derivar un resultado compuesto para los efectos neurotóxicos de alquilos de plomo con base en los niveles en sangre de plomo inorgánico.

Los datos de toxicidad y los valores de resultado compuesto y la CR a partir del estudio de Davis *et al.*, (1963) son seleccionados como los más apropiados para la clasificación de la toxicidad crónica de los compuestos de alquilo de plomo. El perro parece ser la más sensible de las especies sometidas a prueba. Se determinó un resultado compuesto de 54 para tetraetilo de plomo, mientras que fue determinado 61 a partir de los datos de toxicidad para tetrametilo de plomo. En ambos casos, el valor apropiado de la CR es de 10 (Cuadros 9-5 y 9-6). Los valores del

resultado compuesto y la CR determinados para ratas en el estudio de toxicidad oral de Schepers (1964) son casi idénticos a estos valores, pero tienen valores más bajos de la dosis efectiva mínima en humanos y efectos menos graves. El valor de la CR de 10 es apropiado para la clasificación de la toxicidad crónica de otros alquilos plomo, con base en la ausencia de datos de toxicidad sobre otros compuestos específicos de alquilo de plomo y evidencia limitada de que otros alquilos de plomo podrían tener toxicidad similar. Se requieren datos de toxicidad crónica adicionales para evaluar más satisfactoriamente a los compuestos de alquilo de plomo específicos.

En una determinación previa de la CR para tetraetilo de plomo (U.S. EPA, 1983) se eligió el estudio de Schepers (1964) como el más apropiado, por que fue obtenido el resultado compuesto más alto a partir de sus datos. Aunque fue también considerado el estudio de inhalación de Davis *et al.*, (1963) en el documento previo, el resultado compuesto en esta determinación no fue tan alto como el resultado compuesto obtenido en la presente determinación. La diferencia es debida a métodos diferentes de cálculo de la dosis efectiva mínima. En la determinación de la U.S. EPA (1983), fueron calculadas las dosis efectivas mínimas multiplicando la exposición de inhalación por el volumen de respiración humano de 20m³/día y por el coeficiente de absorción de 0,5, y dividiendo por el peso de un humano. Desde que la dosis resultante fue la dosis humana equivalente, no fue necesario multiplicar por la raíz cúbica del valor de peso corporal. En la metodología presente, las exposiciones por inhalación son convertidas a dosis animal equivalente multiplicando por el valor de respiración animal. La dosis animal equivalente debe ser corregida para la extrapolación entre especies, la raíz cúbica de la relación del peso del animal sobre el peso de un humano.

Otras diferencias entre la determinación actual de la CR y la de U.S. EPA (1983) incluyen el uso del VCe más alto, de 6, para los efectos en los estudios en ratas de Schepers (1964) y Davis *et al.*, (1963), en vez del VCe de 5 usado en U.S. EPA (1983), y el cálculo de los resultados compuestos para los estudios de teratogenicidad de Kennedy *et al.*, (1975) y de McClain y Becker (1972) y para los efectos sobre la biosíntesis del hemo resultantes de la transformación *in vivo* de los alquilos de plomo a plomo

inorgánico (U.S.EPA, 1984).

9.2. Peso de la evidencia y factor de potencia ($F = 1/DE$) para carcinogenicidad

Los limitados datos sobre la carcinogenicidad de los compuestos de alquilo de plomo son insuficientes para indicar un riesgo positivo carcinogénico. Epstein y Mantel (1968) informaron que ratas hembra tratadas con tetraetilo de plomo (por inyección subcutánea) en el periodo neonatal que fueron mantenidas subsecuentemente sin administración de alquilo durante 51 semanas, desarrollaron linfoma (5 de 41), mientras que no ocurrió entre las hembras control (0 de 48) y no hubo aumento en los machos tratados (Cuadro 9-7). En humanos, la exposición al tetraetilo de plomo fue asociada con un aumento leve pero no significativo en cáncer de piel (7 de 139 en contraste con 4 de 139 en los controles emparejados) (Robinson, 1974, 1976). Las pruebas de mutagenicidad han generado resultados falsos (positivos en *Drosophila* y para el intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos *in vitro*, y negativos en el ensayo de Ames y el ensayo letal dominante en ratones).

Según se analiza en los capítulos 4 y 5, tetraalquilos y triaalkilos de plomo son metabolizados a productos alquilados inferiores, incluyendo plomo inorgánico. Por lo tanto, algunos de los efectos del plomo inorgánico podrían resultar de la exposición a alquilos de plomo. En lo relativo al potencial carcinogénico del plomo, la U.S. EPA (1984) declaró:

“Es difícil concluir qué función podrían desempeñar en la inducción de neoplasias en humanos. Los estudios epidemiológicos de trabajadores expuestos al plomo no proporcionan hallazgos definitivos. Sin embargo, justifican cierta atención los aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de cáncer del tracto respiratorio y del sistema digestivo en trabajadores expuestos al plomo y otros agentes. Dado que es claro que el acetato de plomo puede causar tumores renales en algunos animales de experimentación, parece razonable concluir que por lo menos dicho compuesto podría ser considerado como un carcinógeno y parece sensato tratarlo como tal

Resultados compuestos para la toxicidad del tetraetilo de plomo

Vía	Especie	Dosis / Exposición	MDE Humana (mg/día)	VCd	Efecto	VCe	RC	CR	Referencia
oral	rata	1,0 mg/kg/día, días 6-16 de gestación	12,0	3,9	Disminución de sitios de implantación, aumento de resorciones, disminución número de fetos vivos, toxicidad materna.	8	31,2	100	Kennedy <u>et al.</u> , 1975
oral	ratón	1,0 mg/kg/día los días 5-15 de gestación	5,3	4,4	Aumento de resorciones, disminución de fetos vivos, toxicidad materna.	8	35,2	100	Kennedy <u>et al.</u> , 1975
oral	rata	0,0012 mg/kg/día durante 20 semanas	0,0014*	9,8	Hígados hinchados desmenuzables con degeneración de hepatocitos, hiperemia y edema de cerebro y médula espinal con degeneración neuronal.	6	58,8	10	Schepers, 1964
oral	humano	0,167 mg/día	0,167	6,7	Inhibición de la biosíntesis del heme.	3	20,1	1000	US EPA, 1984; Boeckx <u>et al.</u> , 1977
inhalación	rata	1,59 mg/kg/día durante 150 exposiciones	1,9*	5,1	Necrosis de corteza cerebral y médula, degeneración de túbulos renales, degeneración de hepatocitos, pulmones hemorrágicos.	6	30,6	100	Davis <u>et al.</u> , 1963
inhalación	perro	0,27 mg/kg/día hasta 30 días	1,1*	5,4	100% mortalidad	10	54	10	Davis <u>et al.</u> , 1963
inhalación	humano	0,73 mg/día	0,73	5,7	Inhibición de la biosíntesis del heme.	3	17,1	1000	US EPA, 1984; Boeckx <u>et al.</u> , 1977

* La dosis fue dividida por un factor de incertidumbre de 10 para aproximarse a la exposición crónica.

RC = Resultado compuesto
CR = Cantidad referible

Cuadro 9-4

Resultados compuestos para la toxicidad del tetrametilo de plomo

Vía	Especie	Dosis/exposición	MDE humano (mg/día)	VCd	Efecto	VCe	RC	CR	Referencia
oral	rata	40 mg/kg/día los días 9-11 ó 12-14 de gestación	479	1,5	Desarrollo fetal retardado, toxicidad materna.	8	12	1000	McClain y Becker, 1972
oral	rata	0,0079 mg/kg/día durante 20 semanas 0,167 mg/día	0,0094*	8,5	Hígado hinchado desmenuzable con degeneración de hepatocitos, hiperemia y edema de cerebro y degeneración neuronal.	6	51	10	Schepers, 1964
oral	humano	1,67 mg/día	0,167	6,7	Inhibición de la biosíntesis del heme.	3	20,1	1000	US EPA, 1984; Beckes et al., 1977
inhalación	rata	1,59 mg/kg/día durante 150 exposiciones	1,9*	5,1	Degeneración de corteza cerebral y médula, degeneración de tubúlos renales, degeneración de hepatocitos, pulmones hemorrágicos.	6	30,6	100	Davis et al., 1963
inhalación	perro	0,09 mg/kg/día durante 84 ó 107 exposiciones	0,37*	6,1	Muerte	10	61	10	Davis et al., 1963
inhalación	humano	0,73 mg/día	0,73	5,7	Inhibición de la biosíntesis del heme.	3	17,1	1000	US EPA, 1984; Beckes et al., 1977

* La dosis fue dividida por un factor de incertidumbre para aproximarlo a la exposición crónica.

VCd = valoración de dosis
VCe = valoración de efectos
RC = resultado compuesto
CR = cantidad referible

Cuadro 9-5

Tetraetilo de plomo Mínima dosis Efectiva (MDE) y Cantidad Referible (CR)

Vía:	inhalación
Dosis* :	1,10 mg/día
Efecto:	mortalidad
Referencia:	Davis <i>et al.</i> , 1963
VCd:	5,4
VCe:	10
Resultado compuesto:	54
CR:	10

* Dosis humana equivalente

Cuadro 9-6
Tetrametilo de plomo
Mínima Dosis Efectiva (MDE) y Cantidad Referible (CR)

Via:	inhalación
Dosis* :	0,37 mg/día
Efecto:	mortalidad
Referencia:	Davis <i>et al.</i> , 1963
VCd:	6,1
VCe:	10
Resultado compuesto:	61
CR	10

* Dosis humana equivalente

Cuadro 9-7

Prueba de carcinogenicidad del tetraetilo de plomo*

Vía de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis	Duración del tratamiento	duración del estudio	Pureza del Compuesto	Vehículo o estado físico	Órgano blanco	Tipo tumor	de Incidencia tumor (valor p)
subcutáneo	ratones/ Suizos ICR/Ha	H	0,6mg dosis total	21 días	51 semanas	NI	tricaprilina	sistema linfático	linfoma	5/41
		M								1/26
		H	0,0 mg			vehículo solamente				0/48
		M								1/39

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Solidez del estudio: se probaron ratones macho y hembra. Se incluyó un grupo control adecuado.

Deficiencia del estudio: se utilizó una vía de administración que no sea natural. El tratamiento se aplicó a neonatos durante un tiempo corto.

Suficiencia general: inadecuada

*Fuente: Epstein y Mantel, 1968

NI: No se informó.

*con relación a humanos (de conformidad con las conclusiones y recomendaciones de IARC). Sin embargo, esta declaración debe tener en cuenta que se ha observado que el plomo aumenta las incidencias de tumores en animales sólo con concentraciones relativamente altas y, por lo tanto, no parece ser un carcinógeno potente. Estudios realizados **in vitro** sustentan de manera adicional el papel genotóxico y carcinogénico del plomo, aunque también indican que este elemento no es potente en tales sistemas”.*

Usando el criterio de IARC para establecer el peso de la evidencia de la carcinogenicidad los datos sobre los compuestos de alquilo de plomo son inadecuados. Así, se clasifica tentativamente a los compuestos de alquilo de plomo como sustancias químicas del grupo 3. Esta clasificación podría modificarse si se obtuviera nueva información sobre estos compuestos. De conformidad con las guías CAG propuestas para el riesgo carcinogénico, los alquilos de plomo quedarían incluidos en el grupo D, no clasificado (U.S. EPA, 1984b).

10 REFERENCIAS

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), 1984. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Work Environment with Intended Changes for 1983-1984.

AHLBERG, J., C. Ramely y C.A. Wachtmeister, 1972. Organolead compounds shown to be genetically active. **Ambio**. 1: 29-31. (Citado en Grandjean y Andersen, 1982)

AKAI, K., K. Yamada, S. Uchigasaki, *et al.* 1982. Structural alterations of nerve cell in experimental acute tetraethyllead poisoning on rats. **Kyorin Igakkai Zasshi**. 13(3): 303-313.

ARAI, F., Y. Yamamura y M. Yoshida 1981. Excretion of triethyl lead, diethyl lead and inorganic lead after injection of tetraethyl lead in rabbits. **Jap. J. Ind. Health**. 23(5): 496-504.

ARAI, F., Y. Yamamura, H. Yamauchi y M. Yoshida, 1983. Biliary excretion of diethyllead after injection of tetraethyllead in rabbits. **Sangyo Igaku**. 25: 175-180.

BOECKX, R.L., B. Posti y F.J. Coodin, 1977. Gasoline sniffing and tetraethyl lead poisoning in children. **Pediatrics**. 60: 140-145.

BOLANOWSKA, W. 1968. Distribution and excretion of triethyl lead in rats. **Br. J. Ind. Med.** 25(3): 203-208.

BOLANOWSKA, W. y J.M. Wisniewska-Knypl, 1971. Dealkylation of tetraethyl lead in the homogenates of rat and rabbit tissues. **Biochem. Pharmacol.** 20(8): 2108-2110.

BOLANOWSKA, W., J. Piotrowski y H. Gorzynski, 1967. Triethyl lead in the biological material in cases of acute tetraethyl lead poisoning. *Arch. Toxikol.* 22: 278-281. (Citado en Grandjean y Nielsen, 1979)

BOOZE, R.M., C.F. Mactutus, Z. Annau y H.A. Tilson, 1983. Neonatal triethyl lead neurotoxicity in rat pups: Initial behavioral observations and quantification. **Neurobehav. Toxicol. Teratol.** 5(3): 367-376.

BRODZINSKY, R. y H.B. Singh, 1982. Volatile organic chemicals in the atmosphere: An assessment of available data. Atmospheric Science Center. SRI International, Menlo Park, CA. Contract 68-02-3452 198 p.

BROWN, S.L., F.Y. Chan, J.L. Jones, D.H. Liu y K.E. McCaleb,

- 1975a. Research program on hazard priority ranking of manufactured chemicals (Chemicals 1-20). Stanford Research Institute, Menlo Park, CA. 191 p. NTIS PB-263 161.
- BYINGTON, K.H., D.A. Yates y W.A. Mullens, 1980. Binding of triethyl lead chloride by hemoglobin. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 52: 379-385.
- CASSELLS, D.A.K. y E.C. Dodds, 1946. Tetra-ethyl lead poisoning. **Br. Med. J.** 2: 681-685. (Citado en Granjean y Nielsen, 1979)
- CHAND, P. y J. Clausen, 1982. Triethyl lead toxicity in relation to brain glutathione and glutathione S-transferase. **Toxicol. Lett.** 12: 181-184.
- CHANG, L.W., P.R. Wade, K.R. Reuhi y M.J. Olson, 1980. Ultrastructural changes in renal proximal tubules after tetraethyllead intoxication. **Environ. Res.** 23(1): 208-223.
- CHARLOU, J.L., M.P. Caprais, G. Blanchard y G. Martin, 1982. Degradation of TEL [tetraethyllead] in seawater. **Environ. Technol. Lett.** 3(9): 415-424.
- CHAU, Y.K. y P.T.S. Wong, 1980. biotransformation and toxicity of lead in the aquatic environment. Lead Mar. Environ. Proc. Int. Experts Discuss. M. Branica y Z. Konrad, Ed. Meeting Date 1977, 225-31. Pergamon, Oxford, England.
- CHAU, Y.K., P.T.S. Wong, G.A. Bengert y O. Kramar, 1979. Determination of tetraalkyllead compounds in water, sediment and fish samples. **Analyt. Chem.** 51: 186-188.
- CHAU, Y.K., P.T.S. Wong, O. Kramar, et al. 1980. Occurrence of tetraalkyl lead compounds in the aquatic environment. **Bull. Environ. Contam. Toxicol.** 24: 265-269.
- CHAU, Y.K., P.T.S. Wong, G.A. Bengert y J.L. Dunn, 1984. Determination of dialkyllead, trialkyllead and lead (II) compounds in sediment and biological samples. **Anal. Chem.** 56: 271-274.
- CMR (Chemical Marketing Reporter), 1982. Chemical Profile - Lead Alkyls. Chemical Marketing Reporter, Feb. 1, 1982.
- CODE of Federal Regulations, 1981. OSHA Safety and Health Standards. U.S. Department of Labor, OSHA, Washington, DC. 29 CFR 1910.
- COULEHAN, J.L., W. Hirsch, J. Brillman, et al., 1983. Gasoline sniffing and lead toxicity in Navajo adolescents. **Pediatrics.** 71: 113-117.

- CRAGG, B. y S. Rees, 1984. Increased body:brain weight ratio in developing rats after low exposure to organic lead. **Exp. Neurol.** 86(1): 113-121.
- CREMER, J.E., 1959. Biochemical studies on the toxicity of tetraethyl lead and other organolead compounds. **Br. J. Ind. Med.** 16: 191-199.
- CREMER, J.E. y S. Callaway, 1961. Further studies on the toxicity of some tetra and trialkyl lead compounds. **Br. J. Ind. Med.** 18: 277-282.
- CUPITT, L.T. 1980. Fate of toxic and hazardous materials in the air environment. U.S. EPA, ESRL, Research Triangle Park, NC EPA-600/S3-80-084.
- DAVIS, R.K., A.W. Horton, E.E. Larson y A.L. Stemmer, 1963. Inhalation of tetramethyl lead and tetraethyl lead. **Arch. Environ. Health.** 6: 473-479.
- DAWSON, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski y E. Rider, 1977. The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. **J. Hazard. Mater.** 1: 303-318.
- DEJONGHE, W.R.A., D. Chakraborti y F.C. Adams, 1981. Identification and determination of individual tetraalkyllead species in air. **Environ. Sci. Technol.** 15: 1217-1222.
- DIEHL, K.H., A. Rosopulo, W. Kreuzer y G.K. Judel, 1983. Behavior of tetraalkyl leads in the soil and their uptake by plants. *Z. Pflanzenernaehr.* **Bodenkd.** 146(5): 551-559.
- DUMAS, J.P., L. Pazdernik, S. Belloncik, D. Bouchard y G. Vaillancourt, 1977. Methylation of lead in aquatic medium. **Water Pollut. Res. Can.** 12: 91-100.
- EDWARDS, H.W. y R.J. Rosenvold, 1984. Uptake of tetraethyl lead vapor by atmospheric dust components. **Trace Contam. Environ.** 2: 59-63.
- EPSTEIN, S.S. y N. Mantel, 1968. Carcinogenicity of tetraethyllead. **Experientia.** 24(6): 580-581.
- FELDHAKKE, C.J. y C.D. Stevens, 1963. The solubility of tetraethyl lead in water. **J. Chem. Eng. Data.** 8: 196-197.
- FERREIRA da Silva, D., U. Schroeder y H. Diehl, 1983. Metabolism of tetraorganolead compounds by rat liver microsomal monooxygenase. II Enzymic dealkylation of tetraethyllead. **Xenobiotica.** 13(10): 583-590.
- FERRIS, N.J. y B.G. Cragg, 1984. Organic lead and histological

- parameters of brain development. **Acta Neuropathol.** 63: 306-312.
- GIACCIO, M. 1977. The behavior of some ichthyologic species of the Adriatic in the presence of tetramethyl and tetraethyl lead. **Quad. Merceol.** 16(1): 55-62.
- GRANDJEAN, P. y O. Andersen, 1982. Toxicity of lead additives [letter]. **Lancet.** 2: 333-334.
- GRANDJEAN, P. y T. Nielsen, 1979. Organolead compounds: Environmental health aspects. **Residue Rev.** 97-148.
- GRUBER, G.I. 1975. Assessment of industrial hazardous waste practices, organic chemicals, pesticides and explosives industries. Office of Solid Waste Management Programs. U.S. EPA, Washington, DC. p. 5-46 to 5-49. EPA-68-01-2919. NTIS PB 251307.
- HARING, M. 1980. Mortality and industrial hygiene study of workers exposed to tetraethyl lead. **En: Directory of Ongoing Research in Cancer Epidemiology 1980**, C.S. Muir y G. Wagner, Ed. IARC, Lyon, France. p. 428. (Citado en Grandjean y Andersen, 1982)
- HARRISON, R.M. y D.P.H. Laxen, 1977. Organolead compounds adsorbed upon atmospheric particulates: A minor component of urban air. **Atmos. Environ.** 11(2): 201-203. (CA 87:89739q)
- HARRISON, R.M. y D.P.H. Laxen, 1978a. Sink processes for tetraalkylated compounds in the atmosphere. **Environ. Sci. Technol.** 12: 13384-13392.
- HARRISON, R.M. y D.P.H. Laxen, 1978b. Natural source of tetraalkyl lead in air. *Nature.* 275: 738-740.
- HARRISON, R.M., R. Perry y R.A. Wellings, 1975. Lead and cadmium in precipitation: Their contribution to pollution. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 25: 627-630.
- HAWLEY, G.G. 1977. The Condensed Chemical Dictionary, 9th ed. Van Nostrand Reinhold Co., New York. p. 847, 850-1.
- HAWORTH, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck y e. Zeiger, 1983. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen. Suppl.* 1: 3-142.
- HAYAKAWA, K. 1972. Microdetermination and dynamic aspects of in vivo alkyl lead compounds. II. Dynamic aspects of alkyl lead compounds in vivo. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 26(6): 526-535.

HEARD, M.J., A.C. Wells, D. Newton y A.C. Chamberlain, 1979. Human uptake and metabolism of tetraethyl and tetramethyl lead vapor labeled with lead-203. *Manage. Control Heavy Met. Environ., Int. Conf.* p. 103-108.

HERTZBERG, R.C. y M.L. Dourson, 1983. Health Risk from Less Than Lifetime Toxicant Exposure. Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. EPA, Cincinnati, OH. (Borrador)

HEYWOOD, R., R.W. James y R.J. Sortwell, 1978. The intravenous toxicity of tetraalkyl lead compounds in rhesus monkeys. **Toxicol. Lett.** 2(4): 187-197.

HEYWOOD, R., R.W. James, A.H. Pulsford, et al., 1979. Chronic oral administration of alkyl lead solutions to the rhesus monkey. **Toxicol. Lett.** 4(2): 119-125.

IARC (International Agency for Research on Cancer), 1980. Some Metals and Metallic Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. WHO, IARC, Lyon, France, Vol. 23, p. 325-415.

JARVIE, A.W.P., R.N. Markall y H.R. Potter, 1975. Chemical alkylation of lead. **Nature.** 255: 217-218.

JARVIE, A.W.P., R.N. Markall y H.R. Potter, 1981. Decomposition of organolead compounds in aqueous systems. **Environ. Res.** 25(2): 241-249.

KANTOR, A.F., M.G. Curnen, J.W. McC Meigs y J.T. Flannery, 1979. Occupations of fathers of patients with Wilms's tumour. **J. Epidemiol. Community Health.** 33: 253-256. (Citado en IARC, 1980)

KARKOS, J. y J. Sikora, 1973. Neuropathological changes during experimental poisoning with ethyl gasoline. **Neuropatol. Pol.** 11(1): 99-108. (CA 79:49605)

KAWAMORI, M., K. Matsumoto y T. Matsui, 1983. Acute intoxication by tetraethyllead. I. Toxic symptoms of the central nervous system and spontaneous motor activity. **Kyorin Kgakkai Zasshi.** 14: 3-11.

KEHOE, R.A. y F. Thamann, 1931. The behavior of lead in the animal organism. II. Tetraethyl lead. **Am. J. Hyg.** 13: 478-498.

KENAGA, E.E. y C.A.I. Goring, 1978. Relationship between water solubility, soil-sorption, octanol-water partitioning, and bioconcentration of chemicals in biota. Prepublication copy of paper date October 13, 1978, given at the 3rd Aquatic Toxicology

Symp., American Society for Testing and Materials, New Orleans, LA, October 17-18.

KENNEDY, G.L. y D.W. Arnold, 1971. Absence of mutagenic effects after treatment of mice with lead compounds. **Environ. Mutagen. Soc. Newsl.** 5: 37. (Citado en IARC, 1980)

KENNEDY, G.L., D.W. Arnold y J.C. Calandra, 1975. Teratogenic evaluation of lead compounds in mice and rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 13(6): 629-632.

KIHLSTROM, I. y A. Odenbro, 1983. Effect of triethyl lead on the placental uptake and transfer of the nonmetabolizable alpha-aminoiso-

butyric acid in guinea pigs. **Toxicology.** 27(2): 111-118.

KOLOSOVA, L.V. y M.S. Stroganov, 1973. Analysis of the mechanism of action of some pesticides on *Daphnia* according to biological indexes. *Eksp. Vodn. Toksikol.* 5: 134-145.

KONAT, G. y J. Clausen, 1976. Triethyllead-induced hypomyelination in the developing rat forebrain. **Exp. Neurol.** 50(1): 124-133.

KONAT, G. y J. Clausen, 1978. Protein composition of forebrain myelin isolated from triethyl lead-intoxicated young rats. **J. Neurochem.** 30(4): 907-909.

KONAT, G., H. Offner y J. Clausen, 1976. Triethyl lead-restrained myelin deposition and protein synthesis in the developing rat forebrain. **Exp. Neurol.** 52(1): 58-65.

KONAT, G. H. Offner y J. Clausen, 1979. The effect of triethyl lead on total and myelin protein synthesis in the rat forebrain slices. **J. Neurochem.** 32(1): 187-190.

KORENEV, V.S., 1970. Characteristics of the initial phases of chronic poisoning with tetraethyl lead. *Nauch. Tr., Irkutsk. Gos. Med. Inst.* 98: 116-21. (CA 78:38859)

LANE, J.C. 1980. Gasoline and other motor fuels. **En: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, Volume 11, 3rd ed., M. Grayson and D. Eckroth, Ed. John Wiley and Sons, Inc., NY. p. 671.

LAUG, E.P. y F.M. Kunze, 1948. The penetration of lead through the skin. **J. Ind. Hyg. Toxicol.** 30: 259-265.

LAZRUS, A.L., E. Lorange y J.P. Lodge, Jr., 1970. Lead and other metal ions in United States precipitation. **Environ. Sci. Technol.** 4: 55-58.

LYMAN, W.J., W.F. Reehl y D.H. Rosenblatt, 1982. Handbook of Chemical Property Estimation Methods. McGraw-Hill Book Co., NY. p. 15-16.

MADDOCK, B.G. y D. Taylor, 1980. The acute toxicity and bioaccumulation of some lead alkyl compounds in marine animals. **En: Lead in the marine Environment**, M. Branica y Z. Konrad, Ed. Pergamon, Oxford, UK. p. 233-262.

MALPASS, D.B., L.W. Fannin y J.J. Ligi, 1981. Organometallics, -bonded alkyls and aryls. **En: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, Volume 16, 3rd ed., M. Grayson y D. Eckroth, Ed. John Wiley and Sons, Inc., NY. p. 579-583.

MARCHETTI, R. 1978. Acute toxicity of alkyl leads to some marine organisms. **Mar. Pollut. Bull.** 9(8): 206-207.

MATSUI, T., K. Matsumoto y M. Kawamori, 1984. Acute intoxication by tetraethyl lead, II. Effects on the operant behavior in rats. **Kyorin Igakkai Zasshi.** 14(2): 129-135. (CA 100:186825)

MCCLAIN, R.M. y B.A. Becker, 1972. Effects of organolead compounds on rat embryonic and fetal development. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 21(2): 265-274.

MORGAN, A. y A. Holmes, 1978. The fate of lead in petrol-engine exhaust particulates inhaled by the rat. **Environ. Res.** 15(1): 44-56.

MORTENSEN, R.A. 1942. The absorption of lead tetraethyl with radioactive lead as indicator. **J. Ind. Hyg. Toxicol.** 24: 285-288.

NIELSEN, O.J., T. Nielsen y P. Pagsberg, 1982. Direct spectrokinetic investigation of the reactivity of hydroxyl radical with tetraalkyl lead compounds in gas phase. Estimate of lifetimes of tetraalkyl lead compounds in ambient air. **Energy Res. Abstr.** 8(18): 17.

NIKLOWITZ, W.J. 1974. Ultrastructural effects of acute tetraethyl lead poisoning on nerve cells of the rabbit brain. **Environ. Res.** 8(1): 17-36.

ODENBRO, A., J. Orberg y E. Lundqvist, 1982. Progesterone and oestrogen concentrations in plasma during blastocyst implantation in mice exposed to triethyl lead. **Acta. Pharmacol. Toxicol.** (Copenhagen). 50: 241-245.

POTTER, H.R., A.W.P. Jarvie y R.N. Markall, 1977. Detection and determination of alkyl lead compounds in natural waters. **Water Pollut. Control.** 76(1): 123-128.

- PROUGH, R.A., M.A. Stalmach, P. Wiebkin y J.W. Bridges, 1981. The microsomal metabolism of the organometallic derivatives of the Group-IV elements, germanium, tin and lead. **Biochem. J.** 196(3): 763-770.
- PRZYBYLOWSKI, J., W. Matuszewski, A. Podolecki y K. Kaminski, 1977. Blood serum and tissue monoamine oxidase and tissue glyoxalase I. Activities in experimental chronic intoxication with gasoline and lead gasoline. **Bromatol. Chem. Toksykol.** 10(1): 75-78. (CA 87: 48654)
- RABENSTEIN, D.L., S.J. Backs y A.A. Isab, 1981. NMR studies of the complexation of trimethyl lead by glutathione in aqueous solution in intact human erythrocytes. **J. Am. Chem. Soc.** 103(10): 2836-2841.
- RADZIUK, B., Y. Thomassen, J.C. Vanloon y Y.K. Chau, 1979. Determination of alkyl lead compounds in air by gas chromatography and atomic adsorption spectrometry. **Anal. Chem. Acta.** 105: 255-262.
- ROBINSON, J.W. y I.A.L. Rhodes, 1980. Solubility of TEL in seawater. The effect of suspended particles. **J. Environ. Sci. Health. A.** 15: 201-209.
- ROBINSON, R.O. 1978. Tetraethyl lead poisoning from gasoline sniffing. **J. Am. Med. Assoc.** 240: 1373-1374.
- ROBINSON, T.R. 1974. 20-Year mortality of tetraethyl lead workers. **J. Occup. Med.** 16: 601-605.
- ROBINSON, T.R. 1976. The health of long service tetraethyl lead workers. **J. Occup. Med.** 18: 31-40.
- ROEDERER, G. 1980. On the toxic effects of tetraethyl lead and its derivatives on the chrysophyte Posterioochromonas malhemensis. I. Tetraethyl lead. **Environ. Res.** 23(2): 371-384.
- ROEDERER, G. 1981a. Fate and toxicity tetraalkyl lead and its derivatives in aquatic environments. **Heavy Met. Environ.**, Int. Conf., 3rd. 250-253.
- ROEDERER, G. 1981b. On the toxic effects of tetraethyl lead and its derivatives on the chrysophyte Poterioochromonas malhamensis. II. Triethyl lead, diethyl lead, and inorganic lead. **Environ. Res.** 25(2): 361-371.
- ROEDERER, G. 1981c. Inhibition of mitosis and formation of polyploid nuclei in Poterioochromonas malhamensis by triethyl lead. **Eur. J. Cell. Biol.** 24: 340.

- ROEDERER, G. 1982. On the toxic effects of tetraethyl lead and its derivatives on the chrysophyte Poterioochromonas malhamensis. III. Chemical analyses. **J. Environ. Sci. Health**, Part A. A17(1): 1-20.
- ROEDERER, G. 1983. Trimethyllead toxicity in the freshwater algae Euglena gracilis and Poterioochromonas malhamensis. **Heavy Met. Environ.** Int. Conf. 1: 362-365.
- ROEDERER, G. 1984. On the toxic effects of tetraethyllead and its derivatives on the chrysophyte Poterioochromonas malhamensis. V. Electron microscopical studies. **Environ. Exp. Bot.** 24(1): 17-30.
- ROSS, C.A. 1982. Gasoline sniffing and lead encephalopathy. **Can. Med. Assoc. J.** 127: 1195-1197.
- SCHEPERS, G.W.H. 1964. Tetraethyl lead and tetramethyl lead. **Arch. Environ. Health.** 8: 277-295.
- SCHMIDT, U. y F. Huber, 1976. Methylation of organolead and lead (II) compounds to $(CH_3)_4Pb$ by micro-organisms. **Nature.** 259: 157-158.
- SCHROEDER, T., D.D. Avery y H.A. Cross, 1972a. LD₅₀ value of tetraethyl lead. **Experientia.** 28(4): 425-426.
- SCHROEDER, T., D.D. Avery y H.A. Cross, 1972b. Tetraethyl lead dose response curve for mortality in laboratory rats. **Experientia.** 28(8): 923-924.
- SHAPIRO, H. y F.W. Frey, 1967. Lead compounds (organic). **En: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, Volume 12, 2nd ed., A. Standen, Ed. John Wiley and Sons, Inc., NY. p. 282-299.
- SILVERBERG, B.A., P.T.S. Wong y Y.K. Chau, 1977. Effect of tetramethyl lead on freshwater green algae. **Arch. Environ. Contam. Toxicol.** 5(3): 305-313.
- SIROTA, G.R. y J.F. Uthe, 1977. Determination of tetraalkyllead compounds in biological materials. **Analyt. Chem.** 49: 823-825.
- SNYDER, W.S., M.J. Cook, E.S. Nasset, L.R. Karhausen, G.P. Harvells y I.H. Tipton, 1981. Rep. Task Group on Reference Man. Int. Commission on Radiological Protection No. 23. Pergammon Press, Oxford, England. p. 480.
- SRI (Stanford Research Institute), 1984. 1984 Directory of Chemical Producers: United States of America. SRI International, Menlo Park, CA. p. 671.

- THOMPSON, J.A.J., 1981. Production of lead alkyls in marine sediments. **Heavy Met. Environ.**, Int. Conf., 3rd. p. 653-656.
- TIRAVANTI, G. y G. Boari, 1979. Potential pollution of a marine environment by lead alkyls: The cavtat incident. **Environ. Sci. Technol.** 13: 849-854.
- TURNBULL H., J.G. DeMann y R.F. Weston, 1954. Toxicity of various refinery materials to freshwater fish. **Ind. Eng. Chem.** 46(2): 324-333.
- U.S. EPA, 1977. Computer printout of non-confidential production data from TSCA Inventory. U.S. EPA, OPTS, CID, Washington, DC.
- U.S. EPA, 1979. Status Report 8EHQ-1078-0249.
- U.S. EPA, 1984a. Air Quality Criteria for Lead. 2nd External Review. Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. EPA, Research Triangle Park, NC. EPA 600/8-83-A28A.
- U.S. EPA, 1984b. Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. **Fed. Reg.** 49(22): 46294-46299.
- USITC (U.S. International Trade Commission), 1983. Synthetic Organic Chemicals. U.S. Production and Sales, 1982. USITC Publ. 1422. U.S. International Trade Commission, Washington, DC.
- USITC (U.S. International Trade Commission), 1984. Synthetic Organic Chemicals. U.S. Production and Sales, 1983. USITC Publ. 1588. U.S. International Trade Commission, Washington, DC.
- VERSCHUEREN, K. 1983. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd ed. Van Nostrand Reinhold Co., NY. p. 1085-1091.
- WEBER, R.C., P.A. Parker y M. Bowser, 1981. Vapor pressure distribution of selected organic chemicals. U.S. EPA, Cincinnati, OH. 39 p. EPA 600/2-81-021.
- WONG, P.T.S. y Y.K. Chau, 1979. Methylation and toxicity of lead in the aquatic environment. Manage. Control Heavy Met. Environ., Int. Conf. p. 131-134.
- WONG, P.T.S., Y.K. Chau y P.L. Luxon, 1975. Methylation of lead in the environment. **Nature.** 253: 263-264.
- WONG, P.T.S., Y.K. Chau, O. Kramar y G.A. Bengert, 1981. Accumulation and depuration of tetramethyl lead by rainbow trout. Water Res. 15(5) 621-625.

YAMAMURA, Y., J. Takakura, F. Hirayama, H. Yamauchi y M. Yoshida, 1975. Tetraethyl lead poisoning caused by cleaning work in the aviation fuel tank. **Jap. J. Ind. Health.** 17: 223-235. (Citado en U.S. EPA, 1984a)

YAMAMURA, Y., F. Arai, M. Yoshida y E. Shimada, 1979. Comparison of lead clearance rate in the rabbit after intravenous injection of tetraethyl lead and inorganic lead salts. **Sei Marianna Ika Daigaku Zasshi.** 7(1): 10-20. (Citado de CA 93:20314)

YAMAMURA, Y., H. Yamauchi y F. Arai, 1981. Urinary excretion pattern of triethyl lead, diethyl lead and inorganic lead in tetraethyllead poisoning. **Ind. Health.** 19(2): 125-132.