

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

CUADRO 9-1

Resumen de la toxicidad del tetraetilo de plomo

Vía	Especie/ cepa	Sexo	No. al ini- ciar	Vehículo/ estado físico	Pureza	Dosis / exposición	Dosis (mg/ kg/día)	Respuesta	Referencia
oral	r a t a COBS	H	20/grupo	aceite de maíz	98%	1,0 y 10,0 mg/kg/día d i a s 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	r a t ó n 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	r a t a sprague Dawley	H	3-7/grupo	aceite de maíz	"puro"	7, 5 - 3 0 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 / s e x o / grupo	aceite de ca- cahuate	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	m o n o / rhesus rata/CFN	M,H	2/sexo	etanoitolu- 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	Heywood et al., 1979 Davis et al., 1963
inhalación		M,H	5 / sexo/ grupo	aire/vapor	NI			neurosis del control del cere- belo y médula, degeneración de hepatocitos, necrosis y degeneración de túbulos re- nales, pulmones hemorrágicos.	Davis et al., 1963
inhalación	p e r r o / pachon	NI	2	aire/vapor	NI	12-42 mg/m ³ , 7 h/día, 5 días/se- mana hasta 30 exposiciones	0,27-0,94	Todos los perros murieron dentro de las 30 exposi- ciones	Davis et al., 1963

Cuadro 9-2

Resumen de la toxicidad del tetrametilo de plomo

Vía	Especie/ cepa	Sexo	No. al ini- 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 y Becker, 1972
oral	Rata/CD	M,H	6 / sexo / grupo	aceite de maíz	NI	0,011 y 1,08 mg/ kg/día, 5 días/se- mana du- rante 20 semanas	0,0079 y 0,771	hígado hinchado des- menzable, 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	mono / rhesus	M,H	2/sexo	etanoalco- holo	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	1,59	Lesiones histopatológicas en cerebro, médula espinal, hígado, riñón y pulmones; necrosis en corteza cerebral y médula, y degeneración de túbulos renales, pulmones hemorrágicos.	Davis et al. 1963

Cuadro 9-2

Resumen de la toxicidad del tetrametilo de plomo
(continuación)

inhalación	p e r r o / pachón	NI	2	aire/va- por	NI	4 mg/m ³ , 7 h/día, 5 días se- mana du- rante 84 y 107 ex- posiciones	0,09	Muerte; perros expuestos a \geq 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 $0,35 \text{ kg}$. 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 VCBe 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 $0,09 \text{ mg/kg/día}$, 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 m³/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 alquilos 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 alquilos 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 mg/dl para adultos y 10 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 microgramos de plomo/dl de sangre \cdot 0,06 = 167 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: $10 \text{ microgramos/dl de sangre} \cdot 1,64 = 6,1 \text{ microgramos/m}^3$ para adultos y $10 \text{ microgramos/dl} \cdot 1,92 = 5,2 \text{ microgramos/m}^3$ para niños. Si suponemos una exposición continua y absorción del 100%, se tiene: $6,1 \text{ microgramos/m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{día} = 122 \text{ microgramos/día}$ (0,122 mg/día), donde 20 m^3 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: $0,63 (38 \text{ kg})^{0,83} = 14 \text{ m}^3/\text{día}$, suponiendo que un niño de 10 años de edad pesa 38 kg (Snyder *et al.*, 1981). Multiplicando la exposición para niños de $5,2 \text{ microgramos/m}^3$ por $14 \text{ m}^3/\text{día}$, resulta una dosis efectiva mínima de $72,8 \text{ microgramos/día}$ o $0,73 \text{ mg/día}$, 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 trialquilos 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

Cuadro 9-3

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, tox- icidad 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 des- menzables 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 ex- posiciones	1,9*	5,1	Necrosis de corteza cerebral y médula, degeneración de tubulos 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 aproximárselo a la exposición crónica

VCd = Valoración de dosis
VCe = Valoración de efectos

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, 1981, Boeckx 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 túbulos 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, Boeckx 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)

Via:	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	Organo blanco	Tipo de tumor	de Incidencia del tumor (valor p)
subcutáneo	ratones/ Suizos ICR/Ha	H	0,6 mg 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).