



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

**Berilio**

P. Apostoli  
S. Porru  
C. Minoia  
L. Alessio



**GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT**

# SERIE ENES DE SALUT I TREBALL

## TÍTULOS PUBLICADOS

1. Normativa básica sobre los Servicios Médicos de Empresa, 1ª Ed., 1993.
2. Sida y puesto de trabajo, 1ª Ed., 1991: 2ª Ed., 1992: 3ª Ed., 1993.
3. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (I). 1ª Ed., 1992, 2ª Ed. 1994.
4. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (II) 1ª Ed., 1992, 2ª Ed. 1994
5. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Benceno (EUR 8476 EN).**
6. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Cadmio (EUR 8476 EN).**
7. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Disolventes Hidrocarburos Clorados (EUR 8476 EN).**
8. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Plomo (EUR 8476 EN).**
9. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Manganeso (EUR 8476 EN).**
10. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Cadmio (EUR 8476 EN).**
11. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Tolueno (EUR 8476 EN).**
12. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales **Acrilonitrilo (EUR 8903 EN).**
13. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aluminio (EUR 8903 EN).**
14. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cromo (EUR 8903 EN).**
15. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cobre (EUR 8903 EN).**
16. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Estireno (EUR 8903 EN).**
17. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Xileno (EUR 8903 EN).**
18. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Zinc (EUR 8903 EN).**

13. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Compuestos alquílicos de plomo (EUR 10704 EN)**.
20. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Dimetilformamida (EUR 10704 EN)**.
21. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Mercurio (EUR 10704 EN)**.
22. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas organofosforados (EUR 10704 EN)**.
23. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales **Aldrin y Dieldrin (EUR 11135 EN)**.
24. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Arsénico (EUR 11135 EN)**.
25. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cobalto (EUR 11135 EN)**.
26. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Endrín (EUR 11135 EN)**.
27. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Vanadio (EUR 11135 EN)**.
28. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aminas Aromáticas y Compuestos Nitrogenados Aromáticos (EUR 11478 EN)**.
29. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas Carbamatos (EUR 11478 EN)**.
30. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Níquel (EUR 11478 EN)**.
31. Monografías IARC sobre la Evaluación del Riesgo de Carcinógenos para Humanos: **Lista de Evaluaciones de la IARC**.
32. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Berilio (EUR 12174 EN)**.

Traducción: Vicent villanueva Ballester  
Beatriz Fatas Juberías  
Direcció General de Salut Pública  
Servei de Salut Laboral

Título original de la obra completa: **Biological indicators for the assessment of human exposure to Industrial chemicals. EUR 12174 EN**

Editado por: L. Alessio, A. Berlin, M. Boni,  
R. Roi

Comanditario COMISIÓN DE LAS  
COMUNIDADES EUROPEAS

Editor: Oficina para las Publicaciones  
Oficiales de las Comunidades  
Europeas

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

EDICIÓN EN CASTELLANO: Generalitat Valenciana  
Conselleria de Sanitat

©ECSC - EEC - EAEC, Bruselas - Luxemburgo, 1989

DEPOSITO LEGAL: V-4214-1997

IMPRIME: DIARIO DEL PUERTO DE  
VALENCIA, S.L.

## INDICE

<b>Prólogo al sexto volumen</b> .....	<b>.6</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>.8</b>
<b>Berilio. Introducción</b> .....	<b>.10</b>
<b>Propiedades químicas y físicas</b> .....	<b>.11</b>
<b>Metabolismo</b> .....	<b>.27</b>
<b>Indicadores biológicos</b> .....	<b>.35</b>
<b>Métodos analíticos y problemas de análisis</b> .....	<b>.41</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>.45</b>

**Prólogo  
al sexto volumen**

El sexto volumen de esta serie de monografías de la CEE sobre “Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales” incluye documentos relativos a las siguientes sustancias: berilio, monóxido de carbono, etilbenceno, metilestireno, isopropilbenceno, anestésicos por vía inhalatoria y selenio.

Con el etilbenceno, el metilestireno y el isopropilbenceno concluye la discusión sobre los principales hidrocarburos aromáticos, que comenzó en 1983 con el benceno y el tolueno en el primer volumen, seguida del estireno y el xileno en 1984.

En este volumen se incluye el monóxido de carbono, un producto contaminante producido en los lugares de trabajo por combustión incompleta; este gas puede además estar presente en la atmósfera de las grandes ciudades y, en consecuencia, afecta ampliamente a la población general, que además puede estar expuesta por la combustión del tabaco.

Los documentos sobre el berilio y el selenio indican que es necesario obtener una visión más detallada del metabolismo y los efectos precoces de estos metales, para entender el significado de los indicadores biológicos.

El documento de los anestésicos por vía inhalatoria encara el problema relativo al control biológico de los trabajadores en quirófanos, para los cuales finalmente se dispone de indicadores biológicos fiables, en particular del óxido nitroso, que es el gas anestésico más ampliamente usado.

Con este volumen, se han publicado ya en esta serie 27 monografías, que cubren 15 metales, 17 disolventes, otras 7 sustancias químicas y tres grupos de plaguicidas.

Los editores  
1989



El berilio (Be) es el más ligero de los elementos sólidos químicamente estables. En aleaciones, mejora su dureza y resistencia a la fatiga y vibración.

La principal vía de absorción es la inhalación. El aclaramiento del Be inhalado es multifásico y, tras la absorción, el Be es transportado por el torrente sanguíneo unido a las gamaglobulinas.

A corto plazo, el Be tiende a acumularse en el hígado, mientras que a largo plazo se transfiere al esqueleto. Generalmente se estima que se excreta por orina entre el 20 y el 70% del Be.

La exposición a Be ha causado, en años pasados, dermatitis alérgicas, lesiones dérmicas, neumonitis agudas y neumopatía severa de patogénesis inmunológica (beriliosis). Los estudios epidemiológicos proporcionan evidencia limitada sobre la carcinogenicidad en humanos.

El control biológico podría ofrecer indicaciones útiles sobre la exposición laboral. De hecho, los pocos estudios que se han llevado a cabo muestran que los niveles urinarios de Be en sujetos expuestos a una concentración en aire por debajo de  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  son significativamente mayores que los de la población general. Además, otro estudio mostró que los valores de Be urinario al final del turno de trabajo eran mayores que al principio del mismo.

Hay muy pocos datos disponibles sobre los niveles de Be en sangre.

Son necesarias investigaciones para estudiar más ampliamente los indicadores de exposición y dosis interna, identificar indicadores de efectos precoces y reversibles, estudiar la relación entre la dosis interna y externa, y definir la relación dosis/respuesta y dosis/efecto, para mejorar los protocolos de control biológico.

**Berilio**  
**Introducción**

## Propiedades químicas y físicas

El berilio (símbolo químico Be), también llamado glucinio desde comienzos del siglo XIX debido a su sabor dulce, es el más ligero de los elementos sólidos y químicamente estables, y se caracteriza por un punto de fusión alto (2530°C para el BeO) y una razón fuerza-peso especialmente alta.

En aleaciones, mejora la dureza y resistencia a la corrosión, fatiga, vibración y choque.

El berilio es insoluble en agua fría y soluble en álcalis y ácidos diluidos. El óxido de berilio es prácticamente insoluble en agua ( $2 \times 10^{-4}$  g/l a 20°C), pero reacciona con ácidos concentrados y vapor de agua a elevadas temperaturas. El hidróxido de berilio es muy ligeramente soluble en agua y álcalis diluidos.

En particular, algunas propiedades físicas y químicas del berilio se muestran en la Tabla 1.

## Producción

El berilio es un elemento raro en estado natural. Constituye alrededor del 0.006% de la corteza terrestre. Ocupa el puesto 35 (el 44, de acuerdo con Drury et al., 1978) en abundancia en la lista de elementos y su concentración total en la litosfera se estima que es de 5 µg/g (Reeves, 1981).

Se conocen cincuenta minerales que contienen berilio, pero sólo treinta contienen berilio como constituyente habitual.

El berilo ( $\text{Be}_3\text{Al}_2(\text{Si}_6\text{O}_{18})$ ) es el principal mineral de importancia industrial.

Los principales países que producen y transforman berilio (en una cantidad total de 10.000 toneladas/año) son Brasil, los Estados Unidos de América, algunos países africanos y la Unión Soviética.

**Tabla 1.** Propiedades físico-químicas del berilio

<b>Número atómico</b>	<b>4</b>
<b>Peso atómico</b>	<b>9.0122</b>
<b>Punto de fusión (°C)</b>	<b>1292</b>
<b>Punto de ebullición (°C)</b>	<b>2970</b>
<b>Densidad (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>1.85</b>
<b>Estado de oxidación</b>	<b>+2.0</b>
<b>Conductividad térmica (cal/cm/s°C)</b>	
- a 0°C	0.36
- a 100° C	0.34
<b>Coefficiente de dilatación (<math>\Delta l/l^{\circ}C</math>)</b>	<b>11.6x10<sup>6</sup></b>
<b>Resistencia eléctrica (uΩcm)</b>	
- a 0°C	4
a 100°C	6
<b>Módulo de elasticidad (Kg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>3.15x10<sup>6</sup></b>

El mineral de berilio se trata para obtener hidróxido de berilio (BeOH<sub>2</sub>) mediante los procesos del fluoruro y del sulfato.

De acuerdo con el método más frecuentemente adoptado en la actualidad, el berilio es fundido, molido y tratado con ácido sulfúrico:



El sulfato de berilio resultante se trata con agentes quelantes inorgánicos e hidróxido de sodio para obtener hidróxido de berilio, que es entonces convertido en berilio metálico y sal.

## Exposición industrial

Los principales riesgos de la exposición al berilio derivan de su producción y uso industrial. Las ocupaciones con riesgo elevado de exposición al Be, como el uso de Be en tubos fluorescentes, se han abandonado. Las fuentes de exposición relacionadas más abajo, indican un riesgo no mensurable ni sistemática ni exactamente. En consecuencia, a veces se informa en la literatura de riesgos de exposición inesperados (Cullen et al., 1987).

Los datos publicados, relativos a tres plantas de extracción en Pennsylvania, indican que habitualmente se encontraban concentraciones en aire superiores a 1000 µg/m<sup>3</sup> (Einsenbudd y Lisson, 1983).

En una fábrica de lámparas fluorescentes en Ohio, en la que se produjeron 32 casos de beriliosis, se comunicó una exposición media de 110 µg/m<sup>3</sup> (rango de 100 a 600) (Machine et al., 1948).

La tabla 2 muestra la concentración estimada de polvo durante 9 años, de 1952 a 1960, en una manufactura de productos de berilio.

Schulte y Hyatt (1961) estudiaron las concentraciones ambientales de berilio en un taller De 1271 muestras recogidas desde 1952 hasta 1969, el 98% contenían menos de  $1.0 \mu\text{g de Be/m}^3$ , y el 91% menos de  $0.2 \mu\text{g de Be/m}^3$

El Be se emplea como agente endurecedor en aleaciones de cobre y níquel (70-75% de la producción total), en las industrias eléctrica y electrónica, y como componentes en soldaduras; en forma de metal libre (15-20%) en las manufacturas de material aeronáutico, espacial y de armas y relés eléctricos; y en forma de óxido (510%) en formulaciones cerámicas y componentes electrónicos.

En particular, las aleaciones de Cu-Be contienen berilio en una cantidad entre el 0.25 al 2.85% (respectivamente, para aleaciones de alta conductividad eléctrica y alta resistencia mecánica), y cobalto entre el 1.4 y el 0.2%.

Las aleaciones de Cu-Be se usan en la fabricación de contactos eléctricos e interruptores, muelles, herramientas y pigmentos mates y cojinetes.

Las aleaciones Be-Ni, por otro lado, contienen alrededor de un 2% de berilio y alrededor de un 7% de Al, y poseen una alta resistencia mecánica. Se utilizan en relojería, componentes aeronáuticos y aeroespaciales, matrices e instrumental quirúrgico.

En un estudio de Chang et al. (1982), se recogieron muestras de polvo y aerosoles cerca del horno de fundición en una instalación de producción de berilio, y se analizaron utilizando el método de espectrografía de emisión atómica de plasma circulante directo (DC-PAES). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

La Tabla 4 resume los resultados de mediciones realizadas en una instalación de producción de berilio (Donaldson y Stringer, 1980).

El berilio se utiliza en otras aleaciones con Mg, Fe y Al. Es particularmente importante su presencia en aleaciones con Pt, Au, Ag, Cr, Ni, Co, con el consiguiente riesgo de absorción de berilio, por ejemplo durante el refinado de metales preciosos y la fundición y modelado de material dental. De hecho, el berilio está presente en algunas de las aleaciones utilizadas en odontología, variando desde el 0.6% hasta el 1.5% (Phillips, 1982, 1984. Cullen et al., 1987).

La Tabla 5 muestra los resultados de mediciones realizadas en unos pocos laboratorios dentales por el Instituto de Medicina del Trabajo de la Universidad de Brescia (Apostoli et al., 1989). Como complemento, es importante decir que en una muestra tomada durante pocos minutos, se obtuvo una concentración de  $37 \mu\text{g Be}/\text{m}^3$ , muy superior al valor límite permisible de  $\mu\text{g Be}/\text{m}^3$ , valor TLV-TWA adoptado por la American Conference of Governmental Industrial-Hygienists (ACGIH, 1984).

Otros datos no publicados de los mismos autores señalan una exposición al berilio con valores de 0.1 a  $1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en una fundición de metal no ferroso, productora de latón y bronce. En esta manufactura, la fuente de Be era la escoria de la aleación de Cu-Be utilizada en el moldeo.

Cullen et al. (1987), recogieron y analizaron 114 muestras personales de aire, midiendo las partículas suspendidas en aire total, en una refinería de metales preciosos, donde cinco trabajadores contrajeron enfermedad crónica por berilio entre 1972 y 1985. El promedio ponderado en el tiempo de los aparatos personales de muestreo de berilio en la refinería mostraron un amplio rango de valores, desde 0.22 hasta  $42.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (media  $1.2 \pm 0.96 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). El 10% de todas las muestras excedían el límite permisible de exposición vigente en los Estados Unidos de América.

## Exposición ambiental

La exposición a berilio parece no estar limitada al ambiente laboral. Los suelos agrícolas normales y las aguas naturales contienen berilio en cantidades diversas del orden de  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Reeves, 1986).

Las concentraciones de berilio en varias muestras de alimentos varían de 0.08 a 0.33 mg/kg en seco (Drury et al., 1978).

El berilio de las poblaciones humanas que viven cerca de una fábrica donde se procesa puede ser importante, ya que se conocen 41 casos de enfermedad crónica por berilio en personas que vivían en la vecindad de dos grandes plantas de producción (Einsenbund y Lisson, 1983).

**Tabla 2.** Niveles de polvo en la fábrica. 1952 - 1960 (De Coles et al.,1983)

Proceso	Nº de muestras			Concentración media de Be0 ( $\mu\text{g m}^3$ )	
	Total	> 2 $\mu\text{g m}^3$	> 25 $\mu\text{g m}^3$	1952	1960
Producción de Be(OH) <sub>2</sub>					
Horno	131	13	0	1.00	0.40
Planta de hidróxido crudo	327	28	3	1.00	0.25
Plante de hidróxido final	120	21	1	2.00	0.40
Producción de Be metálico					
Área general	241	36	4	-	0.57
Molido de metal	395	26	0	-	0.40
Zona de piezas fundidas	2233	153	11	0.10	0.50
Otros edificios					
Laboratorio	73	2	0	-	0.06
Lavandería	54	6	1	0.24	0.30
Área de intercambio	168	28	0	0.90	0.50
Oficinas	55	0	0	0.08	0.22
Todos los trabajos	3401	318	20	0.80	0.40

La liberación de berilio en el efluente gaseoso de la combustión de combustibles fósiles es también un elemento que contribuye al nivel basal de berilio en la atmósfera (Tepper, 1972).

El contenido de berilio en aceites minerales se ha estimado que es menor de 100  $\mu\text{g/l}$  (Drury et al., 1978). Los datos de Cammarano et al. (1985) informan de la presencia de berilio al 0.007% en una muestra de ceniza de una planta alimentada por combustión de aceite.

En tres fábricas de cigarrillos, los niveles de berilio fueron 0.47, 0.68 y 0.74  $\mu\text{g/cigarrillo}$ , con un contenido de berilio de 4.5, 1.6 y 10.0%, respectivamente, del humo liberado por el cigarrillo (Petzow y Zorn, 1974). Un análisis de cigarrillos sin filtro mostró 120 ng Be por cigarrillo (Stiefel et al., 1980).

Finalmente, antes de 1950 la exposición podía derivar del uso de tubos fluorescentes, o de los residuos de tubos rotos; sin embargo, el uso de berilio en estos tubos se abandonó en 1949.

## **Efectos en humanos**

Antes de describir la variedad de hallazgos clínicos relacionados con el berilio, es importante considerar los siguientes puntos, citados de Ardí (1980):

- muchos casos de enfermedad por berilio nunca son diagnosticados
- la enfermedad por berilio es una intoxicación sistémica
- la intoxicación por berilio es una enfermedad relacionada con la dosis

**Tabla 3.** Análisis de material particulado de una instalación de producción de berilio (De Chang et al., 1962)

<b>Material*</b>	<b>Concentración total. Media <math>\pm</math>DE</b>
Partículas de polvo	5.9 $\pm$ 2.9 mg Be/g de polvo
Partículas recogidas mediante deposición pasiva en filtros "Filtrette" (2)	1.4 $\pm$ 1 $\mu$ g Be
Muestras de aerosol recogidas en filtros Filtrette o Whatman 41 (2)	filtro frontal: 1.1 $\pm$ 0.4 $\mu$ g Be/m <sup>3</sup> filtro posterior: 0.02 $\pm$ 0.02 $\mu$ g Be/m <sup>3</sup>

(\*) El número de muestras aparece este paréntesis

**Tabla 4.** Concentración de polvo total y respirable medida mediante aparatos personales de muestreo en varias operaciones en una instalación de producción de berilio (De Donaldson y Stinger, 1985, modificado)

<b>Operaciones</b>	<b>Total (rango <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>	<b>Respirable (rango <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>
Producción de polvo de metal	2.3 - 8.0	0.4 - 1.6
Extracción de óxido	1.7 - 3.6	0.4 - 2.3
Recubrimiento cerámico	0.2 - 9.6	0.1 - 4.2
Producción de aleaciones	1.6 - 12.9	0.4 - 5.6
Mantenimiento del horno (reconstrucción)	0.9 - 153.3	0.1 - 42

**Tabla 5.** Concentración de berilio en aire durante operaciones odontomecánicas (De Apostoli et al., 1989)

<b>Operaciones</b>	<b>Nº de muestras</b>	<b>Media (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>	<b>Rango (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)</b>
Moldeo	4	0.07	0.04-0.09
Acabado	12	0.5	0.1-1.7

Finalmente, debería señalarse que el número actual de casos informados al Registro de Casos de Enfermedad por Berilio del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), fue de 897 al final de 1983 (Tanaka et al., 1983). 622 son enfermedades crónicas por berilio (beriliosis); 224 son informes de casos de neumonitis aguda atribuible a exposición al berilio; el resto de casos son otras enfermedades por berilio.

## **Efectos cutáneos**

La exposición al berilio ha causado, en épocas anteriores, dermatitis alérgica (Curtis, 1951), ulceración granulomatosa y lesiones edematosas pápulo-vesiculares, tras contacto con sales solubles e insolubles de berilio (Van Ordstrand et al., 1945).

Posteriormente, Nishimura (1966) examinó 111 casos de dermatitis de contacto, 11 casos de ulceraciones de la piel y 40 casos de conjuntivitis en una refinería de berilio, concluyendo que se debieron a una alergia retardada.

Schönherr y Pevny (1985) describieron 9 casos de alergia al berilio con prueba del parche positiva, 7 pacientes con alergia relacionada y 5 pacientes con estomatitis de contacto alérgica, concluyendo que el berilio no sólo es un potente alérgeno, sino que además es un fotoalérgeno.

## **Efectos respiratorios**

En varios países, como Italia, la Unión Soviética, los Estados Unidos de América y Alemania, se observó enfermedad pulmonar aguda por berilio tras la inhalación de aerosoles de compuestos solubles de berilio. La primera descripción se hizo en Alemania en 1933 (Weber y Engelhardt, 1933).

La enfermedad puede ser autolimitada, pero ocasionalmente progresa a la forma crónica (Freiman y Hardy, 1970).

Parece existir una relación dosis-respuesta tanto en relación a la velocidad de instauración como a la severidad y duración de la inflamación (Van Ordstrand et al., 1943).

Actualmente, estos efectos son poco frecuentes y, con las mejoras de higiene industrial, no deberían volver a ocurrir.

La instauración de la enfermedad crónica por berilio (beriliosis), es habitualmente insidiosa, y debe tenerse cuidado en verificar la ocupación exacta incluso hasta veinte años antes de la observación clínica. Los principales signos iniciales son tos ligera y disnea. La enfermedad avanzada se caracteriza por anorexia, pérdida de peso, debilidad, dolor torácico, tos seca constante e insuficiencia respiratoria con insuficiencia cardíaca derecha. Ocasionalmente pueden aparecer neumotórax y cálculos renales (Hasan y Kazemi, 1974).

El examen histopatológico muestra granulomatosis intersticial extensa y linfadenopatía hiliar poco aparente, raramente bilateral (Sprince et al., 1976). Microscópicamente, pueden encontrarse granulomas sarcoideos con inflamación intersticial y áreas de necrosis, dispersos en el tejido intersticial. El granuloma se compone de células epiteloideas rodeadas por linfocitos y células plasmáticas (Jones Williams, 1977).

La radiografía de tórax puede mostrar opacidades pequeñas, redondeadas y reticulares, cicatrices lineales, engrosamiento pleural, bullas enfisematosas y adenopatía hiliar (Aronchick et al., 1987).

Las pruebas funcionales respiratorias, que pueden mostrar patrón restrictivo u obstructivo (Andrews et al., 1969), y el examen de los lavados de fluido broncoalveolar, son instrumentos útiles para valorar y caracterizar la beriliosis (Epstein et al., 1982).

En 1952 se estableció en el Hospital General de Massachussets un Registro de Casos de Enfermedad por Berilio. Desde 1978, ha sido mantenido por el National Institute for Occupational Safel and Health (NIOSH).

Hasta 1983, se han identificado 622 casos de beriliosis (Einsenburg y Lisson, 1983). 557 se asociaron a exposición laboral y 65 se produjeron entre personas de la población general, atribuibles a contaminación atmosférica causada por plantas de producción de berilio o por el polvo llevado a los hogares en las ropas de trabajo.

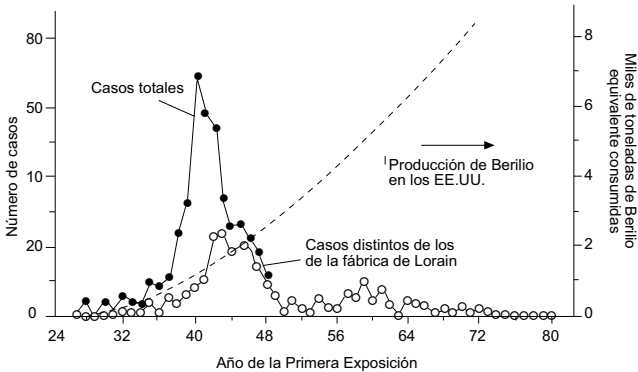
Los casos conocidos de beriliosis laboral se indican en la figura 1. El hecho más importante en este análisis es el número de casos entre trabajadores empleados por primera vez entre 1937 y 1941, debido a la manufactura a gran escala de lámparas fluorescentes y el uso de berilio por las industrias de material de guerra. Además, hay una llamativa reducción del número de casos en contraste con el marcado aumento de la producción de berilio, debido a la adopción de medidas de control de la exposición.

La tabla 6 muestra la incidencia de beriliosis en ciertas cohortes. Los datos sugieren una relación dosis-respuesta errática o no existente.

Sin embargo, dado que todos estos casos suponen una exposición anterior a 1950, hay muy pocas muestras de aire, y muy poco fiables, sobre las que basar estimaciones de exposición laboral a berilio.

Recientemente, Cullen et al. (1987) informaron de 5 casos de beriliosis en una refinería de metales preciosos (véase también el párrafo referido al control ambiental). Demostraron que aún ocurren y subrayaron la importancia de la evaluación de exposición laboral específica a berilio y de las pruebas de laboratorio, especialmente

las inmunológicas, en pacientes sospechosos de tener sarcoidosis y potencial exposición a berilio.



**Fig.1.** Beriliosis laboral por año de la primera exposición, 1927-1980, y consumo anual de berilio en EE.UU. en miles de toneladas de berilio equivalente (de Einsenbud y Lisson, 1983)

## Efectos carcinógenos

De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), el Be y sus compuestos se clasifican en el grupo 2A, es decir, probables carcinógenos para los humanos; la evidencia de carcinogenicidad para los humanos es limitada, mientras que la evidencia de carcinogenicidad para los animales es suficiente (IARC, 1987).

La Tabla 7 muestra los principales estudios epidemiológicos en relación con los cánceres respiratorios entre trabajadores laboralmente expuestos a berilio.

Los resultados han sido criticados en varios terrenos. De hecho, en algunos estudios, la mortalidad por cáncer estaba inversamente relacionada con la duración de la exposición, el consumo de tabaco no siempre se tuvo en cuenta, y la elección de los sujetos de control era cuestionable (Leonard y Lauwerys, 1987).

Doll y Peto (1981) señalaron que la evidencia es que el berilio debe ser excluido “por poco” de una lista de agentes carcinógenos humanos confirmados.

Un caso de osteosarcoma se ha incluido en el Registro de Casos de Enfermedad por Berilio. En realidad, ningún compuesto conocido para el hombre proporciona una respuesta tan consistente en tantas especies animales como los compuestos de berilio. Se han estudiado al menos 20 compuestos diferentes de berilio, desde Be metálico hasta Be fosforescente.

En una revisión de la literatura, Groth (1980) evidenció la carcinogenicidad experimental de 13 compuestos de berilio diferentes, administrados por varias vías, en diferentes especies animales (conejos, monos, ratas). Los resultados mostraron cáncer de pulmón y osteosarcomas.

## **METABOLISMO**

### **Absorción**

Dado que la mayoría de las sales de berilio no se mantienen solubles al pH fisiológico, no hay difusión sistémica tras el contacto dérmico local.

Reeves (1955) estudió la absorción desde el tracto gastrointestinal de sulfato de Be ingerido por ratas. Cerca del 80% del berilio ingerido con el agua de bebida (a niveles de 0.6-6.6  $\mu\text{g Be/l}$ ) no se

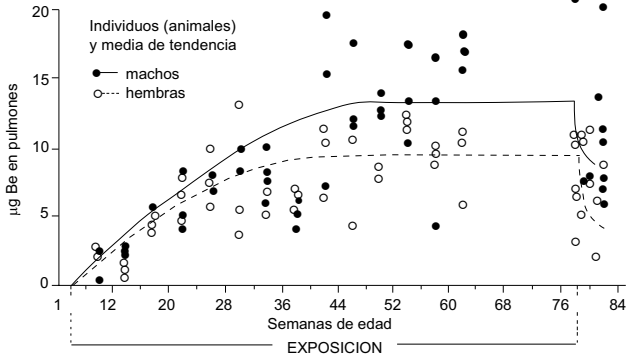
absorbió en el tracto. El Be se transformó en un precipitado en forma de fosfato al entrar en el intestino, y se excretó en heces.

La absorción por vía inhalatoria se estudió en ratas expuestas a tetrahidrosulfato de Be (Reeves y Vorwald, 1967). La concentración pulmonar de Be alcanzó una meseta relacionada con la concentración del inhalado, después de aproximadamente 36 semanas (Fig. 2).

El aclarado pulmonar fue multifásico; tras el fin de la exposición al Be, la concentración pulmonar de Be se redujo a la mitad en un período aproximado de dos semanas, y una pequeña proporción de la concentración inicial permaneció durante muchos meses.

**Tabla 6.** Incidencia de beriliosis y nivel estimado de severidad de la exposición (De Einsenbud y Lisson, 1983)

	Nº de expuestos	Nº de casos	Incidencia %	Nivel estimado de exposición
Residentes dentro del límite de 0.25 millas de la fábrica de Lorain	500	5	1.0	1
Manufactura de lámparas fluorescentes				
Massachussetts	15000	175	1.16	100
Ohio	8000	32	0.4	100
Taller	225	11	4.9	500
Fundición de berilio-cobre	1000	13	1.3	500
Extracción de berilio				
Lorain, Ohio	1700	22	1.3	> 1000
Painesville, Ohio	200	0	0.0	> 1000
Reading, Penn.	4000	51	1.3	> 1000



**Fig. 2.** Niveles pulmonares de berilio durante y tras exposición a  $\text{BeSO}_4$  (Reeves y Vorwald, 1967)

Otras investigaciones estudiaron la absorción por inhalación de aerosoles de sales de Be, mediante análisis de sangre y orina en ratas y cobayas (Stiefel et al., 1980).

El incremento de la concentración de berilio por unidad de tiempo se estableció como la diferencia entre la velocidad de absorción de Be y su depósito en tejidos corporales y/o eliminación por la orina. La razón entre las cifras de la máxima concentración en sangre, dada en  $\mu\text{g Be/g}$ , y la concentración de Be en los aerosoles, dada en  $\mu\text{g Be/m}^3$ , es de alrededor de 1. La concentración estable (en la cual se alcanza la máxima concentración en el organismo) se alcanzó al cabo de 8 - 12 horas de exposición.

### Transporte, distribución y excreción

En la sangre de animales y humanos, alrededor del 60-70% del berilio se encuentra unido a prealbúminas y  $\gamma$ -globulinas. En el cobaya, cantidades importantes de berilio inhalado se unen a

las prealbúminas tras pasar la membrana alveolar. La cantidad unida a las  $\gamma$ -globulinas aumenta de 0.5 a 5 ng/g cuando el aumento total en suero aumenta de 0.7 a 100 ng/g (Stiefel et al., 1980).

**Tabla 7.** Estudios epidemiológicos sobre cáncer de pulmón entre trabajadores del berilio

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Tipos de investigación</b>	<b>Evidencia de carcinogenicidad</b>
Hardy	1967	Revisión del Registro de Casos	No
Mancuso y El-Attar	1969	Estudio de cohortes en producción de Be	No concluyente
Hassan y Kazemi	1974	Estudio de cohortes en trabajadores expuestos a Be	Si
Mancuso	1980	Estudio de cohortes en producción de Be	Si (RME*1.99)
Wagoner et Al.	1980	Estudio de cohorte retrospectiva en una refinería de Be	Se (RME 1.37)
Infante et al.	1980	Reevaluación de patrones de mortalidad en el Registro de casos de Be	Si (RME 2.12)
Smith y Suzuki	1980	Cohorte de trabajadores expuestos a Be	Si

\* Razón de Mortalidad Estandarizada

El berilio circulante es transportado a todos los tejidos, y los análisis posteriores a su administración normalmente dan niveles mensurables en la mayoría de los órganos. La distribución en los órganos parece ser dosis-dependiente. A las 2.5 horas tras la inyección a las ratas, se midieron pequeñas dosis ( $<50 \mu\text{g Be/kg}$ ) preferentemente en el esqueleto, mientras que las dosis altas ( $>500 \mu\text{g Be/kg}$ ) se encontraron principalmente en el hígado.

Por lo tanto, el berilio se moviliza gradualmente desde el hígado, y en alrededor de 100 días se transfiere al esqueleto (Reeves, 1986).

Cuando se administró en ratas cloruro de berilio marcado con  $^7\text{Be}$ , por vía intravenosa, intraperitoneal o intramuscular, las mayores concentraciones, 15 minutos después de la inyección, se encontraron en el esqueleto (42-55%), el 6-15% en el hígado, el 4-15% en el bazo y no se detectó en los pulmones.

Administrado intratraquealmente, se encontró el 72% en los pulmones y el 36% en el esqueleto. Tras 94 días, la mayoría de la radiación se encontraba aún presente en los pulmones (20%) (Van Cleave y Kaylor, 1955).

En estudios con  $^7\text{Be}$  se ha demostrado que más del 90% del berilio inhalado o incorporado percutáneamente se elimina por la orina (Stiefel et al. 1980)

El comportamiento de la excreción renal puede deberse a la labilidad de la unión del berilio a la prealbúmina. Debido a la unión coloidal en el plasma, el Be no cruza la membrana glomerular, y se excreta por el túbulo, produciendo daño en el epitelio tubular durante la excreción (Reeves, 1980).

La concentración de berilio en las muestras de orina en función del tiempo, observada en experimentos con cobayas, se repre-

senta en la figura 3 (Stiefel et al., 1980). La eliminación del berilio inhalado, a través de la orina, tras una exposición de 8 y 16 horas a  $10 \text{ mg/m}^3$ , empieza a las 2 horas, y se alcanza el máximo entre las 10 y las 30 horas tras el fin de la exposición.

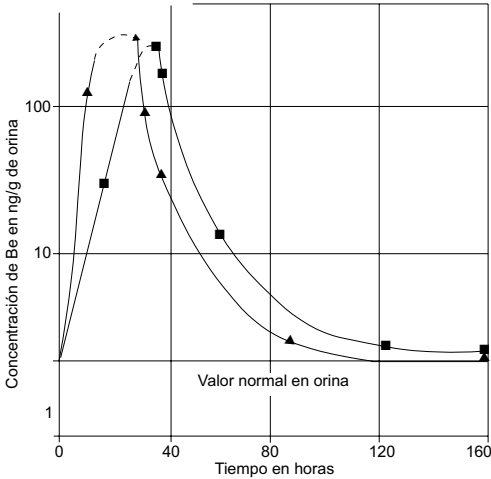
La disminución de concentraciones después del máximo de  $300 \text{ } \mu\text{g Be/g}$  es exponencial, y los “valores normales” en orina se alcanzan en los 5 días siguientes después de llegar a la concentración máxima.

Se ha encontrado una tendencia similar en ayudantes de laboratorio ligeramente expuestos durante el experimento descrito más arriba, con un pico de eliminación en el quinto día (Stiefel et al., 1980).

Puede ocurrir también excreción fecal, como se ha señalado previamente, tras la ingestión de sulfato de Be (Reeves, 1986).

La permeabilidad placentaria se estudió en ratones (Bencko et al., 1979) y ratas (Schulert et al., 1969), tras inyección intravenosa con berilio radiactivo.

Todos estos estudios señalan una baja tasa de transferencia placentaria. Mullen et al. (1972) encontraron que la recuperación, en la leche de vacas, del berilio radiactivo inyectado, era menor del 0.002%; la vida media biológica en la leche fue de 19 horas.



**Fig. 3.** Excreción urinaria de berilio en cobayas tras exposición a 10 mg. Be/m<sup>3</sup>, durante 8 horas (▲) y tras exposición a 10 µg Be/m<sup>3</sup>, durante 16 horas (■). (De Stiefel et al., 1980, modificado)

## INDICADORES BIOLÓGICOS

### Datos de la población general

Debido a la creciente ubicuidad del berilio, y a la mejora de las técnicas analíticas, es muy probable que se detecten niveles de berilio en especímenes biológicos de sujetos no expuestos. Tejidos pulmonares en seco de personas no expuestas contienen menos de 20 µg Be/kg, mientras que los niveles de Be en trabajadores laboralmente expuestos pueden ser del orden de 1-100 mg/kg de tejido seco (Reeves, 1986).

La Tabla 8 resume los resultados obtenidos en muestras de orina o sangre.

Reeves (1986) señala que, con el uso de los métodos analíticos usados en años anteriores, los niveles de berilio en orina o sangre de personas no expuestas eran indetectables.

El análisis de berilio en muestras de sangre de 20 personas no expuestas mostró niveles de  $0.9 \pm 0.5$  ng Be/g como valor medio (Stiefel et al., 1980).

Grewal y Kearns analizaron aleatoriamente 120 muestras de orina (1977) para encontrar el rango normal mediante determinaciones por absorción atómica sin llama; los valores observados fueron  $0.9 \pm 0.4$   $\mu$ g Be/l, en media y DE.

El berilio urinario (BeU) de fumadores de cigarrillos sin filtro no expuestos llegó al valor, notablemente alto, de alrededor de 2 ng Be/g (Stiefel et al., 1986).

En un estudio llevado a cabo en una población del norte de Italia no expuesta laboralmente al Be, la media y DE fueron de  $0.24 \pm 0.16$   $\mu$ g/l.

Se demostró un incremento significativo de la concentración de BeU en grandes fumadores comparados con sujetos no fumadores ( $0.31 \pm 0.17$  versus  $0.20 \pm 0.14$   $\mu$ g/l; media  $\pm$  DE).

Finalmente, no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre bebedores y no bebedores (Apostoli et al., 1989)

### **Datos de trabajadores expuestos laboralmente**

En el momento presente, la medición de berilio en orina o sangre como indicador biológico de exposición humana a Be sigue sin ser clarificado: ayuda a establecer la existencia de una exposición, pero las concentraciones no están en relación con la severidad de la enfermedad. De hecho, trabajadores no afectados pueden tener

un nivel tan alto o mayor que el de pacientes con enfermedad aguda o crónica (Reeves, 1986).

Reeves (1986) encontró que el berilio en sangre (BeS) y BeU, en población expuesta; variaba desde niveles indetectables hasta alrededor de 3  $\mu\text{g Be/l}$ .

Datos de Apostoli et al. (1989), relativos al berilio urinario en mecánicos dentistas, mostraban valores entre 0.05 y 1.7  $\mu\text{g/l}$  (valor medio 0.34). Los valores en fundición-acabado son significativamente más altos que los de sujetos no expuestos.

Sin embargo, no se ha encontrado relación entre BeU y duración de la exposición.

Cammarano et al. (1985) estudiaron los niveles de BeU de 14 sujetos asignados a decapado y mantenimiento de hervidores en plantas de aceite quemado. Encontraron un valor medio de 1.1  $\mu\text{g Be/l}$ , al principio del turno, y 1.8  $\mu\text{g Be/l}$ , al final del turno.

Finalmente, Eakins y Lally (1973), determinaron el berilio en el espirado nasal de trabajadores expuestos a Be, para detectar posible inhalación y, si se sospechaba contaminación interna significativa, se recogían muestras de heces para análisis de Be, y sugirieron un nivel máximo permisible de 5  $\mu\text{g}$  en el espirado nasal.

## **Indicadores de efecto**

Estudios experimentales "In vivo" e In vitro" muestran que el berilio es un potente inhibidor de varios enzimas. La inhibición de la fosfatasa alcalina es no competitiva, mientras que la de la fosfatasa del ácido fosfático, adenosín trifosfatasa y  $\alpha$ -glicerofosfatasa es competitiva. El berilio además inhibe la lactatodehidrogenasa, fosfoglucomutasa,  $\alpha$ -cetoglutasa dehidrogenasa, estearasas inespecíficas y amilasa (Reeves, 1986).

Hanifin et al. (1970) informaron de la capacidad de linfocitos aislados de pacientes con beriliosis crónica para responder a las demandas de las sales de berilio mediante transformación blástica aumentada. Otro estudio de Jones Williams y Williams (1983), consideró el valor de las pruebas de transformación de linfocitos por berilio en un grupo de 16 pacientes con beriliosis, y 10 sujetos sospechosos de beriliosis y en 117 trabajadores del berilio sanos. La prueba dio una respuesta positiva en todos los sujetos pertenecientes al primer grupo, y negativa en los sospechosos. Dos de los trabajadores sanos dieron una respuesta positiva, indicando tanto exposición como sensibilización. Los autores concluyeron sugiriendo que la prueba “tiene valor en el diagnóstico de la enfermedad por berilio” y abogando su uso en el control de la salud de sujetos potencialmente expuestos.

Otros estudios experimentales se llevaron a cabo por Stiefel et al. (1980). Después de someter a ratas y cobayas a un largo período de exposición intermitente (6 horas al día con  $500 \mu\text{g Be}/\text{m}^3$  durante 10 semanas), se examinaron las reacciones inmunológicas inducidas por células mediante pruebas dérmicas y pruebas de transformación

Las pruebas dérmicas mostraron una reacción típica de alergia retardada en 42 de las 60 ratas, y en 10 de los 20 cobayas.

La prueba de los linfocitos T mostró un incremento de la tasa de transformación al doble en animales expuestos, en relación con los no expuestos.

Chiappino et al. (1969) demostraron la inhibición de todas las reacciones cutáneas al berilio en cobayas mediante la inyección de suero antilinfocito de conejos.

Parece bien establecido que la hipersensibilidad al berilio es esencialmente mediada por células (Reeves, 1986).

Witschi (1970) señala que el berilio parece interactuar con el metabolismo del ácido nucleico a nivel transcripcional. Sirover y Loeb (1976) encontraron que el berilio afectaba la fidelidad de la transcripción in vitro de ADN por sustitución individual de bases. De acuerdo con Reeves (1986), la evidencia global indica que el berilio es un inhibidor específico, o tal vez modificador, de los procesos que rigen la replicación del ADN.

## Conclusiones

El control biológico puede ofrecer indicaciones útiles sobre la exposición al berilio.

Los estudios sobre BeU muestran que los niveles de este metal en orina son mayores en sujetos expuestos que en la población general, incluso cuando la concentración ambiental es bastante baja. Además, los niveles de Be al final del turno de trabajo son mayores que los existentes antes del inicio del turno. Sin embargo, hay muy pocos datos disponibles sobre Be en sangre.

Permanece sin ser clarificada la utilidad de la determinación de Be en orina y sangre; debido a que actualmente no se conocen las relaciones entre la dosis interna y externa, ni entre la dosis interna y los efectos precoces y reversibles.

Los niveles de los indicadores, además, no se ha demostrado que estén relacionados con la gravedad de la enfermedad.

Sin embargo, debe subrayarse que el berilio es un metal inmunotóxico, y que muy bajos niveles de exposición pueden causar enfermedades.

**Tabla 8.** Concentraciones de berilio en orina y sangre de sujetos no laboralmente expuestos

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Nº de sujetos</b>	<b>Método</b>	<b>Espécimen</b>	<b>Valores (media ± DE)</b>
Grewal y Kerans (EE UU)	1977	120	ETA-AAS	orina	0.9±0.4 µg/l
Stiefel et al. (RFA)	1980	20	ETA-AAS	sangre	0.9±0.5 ng/l
Stiefel et al. (RFA)	1980	-	ETA-AAS	orina	≈0.2 ng Be/g*
Minoia et al. (Italia)	1985	56	ETA-AAS	orina	0.6±0.2 µg Be/l
Paschal y Bailey (EE UU)	1986	-	ETA-AAS	orina	1.13 µg Be/l
Reeves (EE UU)	1986	-	-	sangre y orina	Indetectable
Apostoli et al. (Italia)	1989	163	ETA-AAS	orina	0.24±0.16 µg Be/l

\* Fumadores

Sería interesante investigar la posibilidad de utilización de pruebas inmunológicas, como la de transformación blástica de los linfocitos o el lavado broncoalveolar, como indicadores de efectos precoces.

## **Investigaciones necesarias**

Se requiere investigación adicional dirigida a los siguientes temas:

- Estudio de la relación entre la exposición (considerando tanto la exposición actual como la acumulativa) y niveles de los indicadores en los sujetos expuestos.
- Estudio de las relaciones entre BeU y BeS en trabajadores expuestos.
- Estudio del estado de salud en trabajadores expuestos considerando subgrupos de sujetos con niveles elevados de indicadores.
- Individualización de indicadores de efectos biológicos, como la prueba de transformación de linfocitos, y la individualización de las posibles relaciones dosis/respuesta y dosis/efecto.
- Estudio de indicadores biológicos de exposición y de dosis interna, para clarificar su significación y proponer su adopción para definir la relación dosis/respuesta y dosis/efecto.

## **MÉTODOS ANALÍTICOS Y PROBLEMAS DE ANÁLISIS**

### **Análisis de berilio en matrices biológicas**

Los métodos fluorimétricos, desarrollados principalmente para la determinación de berilio en aire (Sill y Willis, 1961; Kubicek, 1982), se caracterizan por una aceptable sensibilidad (0.01 g de Be por

el método de reacción de morin), pero su utilización generalmente requiere una extensiva preparación de muestras.

Por ejemplo, el método para la determinación de Be en sangre que Takata et al. (1978) desarrollaron, requiere más de 15 pasos analíticos y el uso de al menos 10 agentes reactivos, con alto riesgo de contaminación y muchas reacciones “en blanco”, incompatible con los bajos niveles de metal que hay que determinar.

## **Espectroscopia de absorción atómica**

El uso de ETA-AAS permite un análisis directo de la muestra biológica; para aumentar la exactitud de la determinación, puede ser útil la utilización de técnicas de modificación de matrices o la plataforma de L'vov.

El límite de detección para la determinación de berilio en orina se ha fijado en  $0.5 \mu\text{g/l}$ , de acuerdo con el método desarrollado por Grewal y Kearns (1977); estos investigadores observaron además la interferencia de los iones de calcio, con un incremento del 6-11 % en la absorción de Be con una concentración de calcio de  $1000 \mu\text{g/l}$ .

Otros estudios (Hurlbut, 1987) propusieron un pretratamiento de muestras biológicas con ácido nítrico y lantano, para eliminar las interferencias de los cationes del grupo II.

Más recientemente, Paschal y Bailey (1986), propuso el uso de la plataforma de L'Vov y modificador de matriz (nitrate de magnesio) para la dosificación de BeU, obteniendo límites de detección considerables ( $0.5 \mu\text{g/l}$ ).

En este estudio compararon además diferentes sistemas de corrección concluyendo que tanto el deuterio como el efecto Zeeman garantizan una fiabilidad suficiente.

## **Análisis de masa iónica por láser**

Jones Williams (1986) usó el análisis de masa iónica por láser para dosificar, en secciones histológicas de 5  $\mu\text{m}$ , diversos elementos, y también berilio, con una sensibilidad de 1-10 ppm.

Sin embargo, debería señalarse que, en tejidos biológicos, la sensibilidad de la técnica ETA-AAS junto con la digestión del tejido, alcanza el límite del 0.1 ppb de berilio.

## **Análisis de muestras ambientales**

La fluorometría, ya mencionada antes, ha sido dejada de lado y parcialmente sustituida por la espectroscopia de absorción atómica, con o sin llama; esta técnica es el método de referencia (NIOSH, 1977).

También se ha experimentado el uso de DCP-AES (espectrografía de emisión atómica de plasma circulante directo) (Chang et al., 1985), o de ICP-AES (espectrografía de emisión atómica de plasma apareado inductivamente) (Cammarano et al., 1985).

Con una longitud de onda de 234.861 nm, el límite estimado de detección de berilio resultó ser de 0.00031 mg/l.

Debería subrayarse que utilizando el método de espectroscopia de absorción atómica (AAS) con llama y DCP o ICP-AES, debe considerarse el riesgo potencial de liberación de berilio en el aire del laboratorio, debido al hecho de que la curva de calibración se encuentra comprendida generalmente entre 1 y 5  $\mu\text{g/ml}$ .

Generalmente, la muestra de las partículas se toma en filtros de éster de celulosa (tamaño del poro de 0.8  $\mu\text{m}$ ), con una velocidad de fluido de 2 l/min.

Donaldson y Stringer (1980), compararon diferentes métodos de toma de muestras de berilio en aire, encontrando diferencias significativas en los resultados obtenidos. Los mayores valores se han determinado con un método de muestreo personal total, mientras que los menores se obtuvieron con un método de muestreo personal respirable.

Zdrojesvsky et al. (1976), propusieron un método de referencia para la determinación de berilio en partículas contenidas en el aire, con una sensibilidad de  $0.0025 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de berilio, para una muestra de aire de un volumen de  $2000 \text{ m}^3$ .

Las muestras se pretrataban con ácido fluorhídrico y nítrico; después se realizaba la determinación con AAS con llama o ETA-AAS a  $234.8 \text{ nm}$ .



American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1984, TLVs, Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the work environment with intended changes for 1984-1985, ACGIH, Cincinnati, Ohio.

Andrews J.L., Kazemi, H., Hardy, H. L., 1969, Patterns of lung dysfunction in chronic Beryllium disease, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 100: 791-800.

Apostoli P., Porru S., Alessio L., 1989, Behavior of urinary Beryllium in general population and in slightly occupationally exposed subjects, *Med. Lavoro*, in press.

Aronchick J. M., Rossman M. D., Wallace M. T., 1987, Chronic Beryllium Disease: Diagnosis, Radiographic findings and Correlation with Pulmonary Function Tests, *Radiology*, 163: 677-682.

Bencko V., Brezina M., Benes B., Cikrt M., 1979, Penetration of Beryllium through the placenta and its distribution in the mouse, *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 23: 361-367

Cammarano G., Catenacci G., Minoia C., 1985, Esposizione a metalli in addetti alla pulitura di caldaie ad olio combustibile in una centrale termoelettrica, in: 48° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, pp. 179-183, Monduzzi Ed.

Chang A.E., Morse R., Harley H.H., Lippman M., Cohen B.S., 1982, Atomic emission spectrometry of trace levels of Beryllium in industrial aerosols, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 43: 117-119.

Chiappino G., Cirila A., Vigliani E.C., 1969, Delayed-type hypersensitivity reactions to Beryllium compounds, *Arch. Pathol.*, 87: 131-140.

Cotes J.E., Gilson J.C., McKerrow CR, Oldman P.D., A long-term follow-up of workers exposed to Beryllium, *Br. J. Ind. Med.*, 40:13-21.

Cullen M.R., Kominsky J.R., Rossman M.D., Cherniack M.G., Rankin J.R., Balmes J.R., Kern J.A., Daniele R.P., Palmer L., Naegel G.R., McManus K., Cruz R., 1987, Chronic Beryllium disease in a Precious metal Refinery, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135:201-208.

Curtis G.H., 1951, Cutaneous hypersensitivity due to Beryllium. A study of 13 cases. *Arch. Dermatol, Syph.*, 64: 470-482.

Doll R., Peto R., Cutaneous hypersensitivity of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today, *J., Natl. Cancer. Inst.* 66: 1191-1308.

Donaldson H.M., Stringer W.T., 1980, Beryllium sampling methods, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 41: 85-90.

Drury J.F., Shriner C.R., Lewis E.G., Towill L.E., Hammons A.S., 1978, Reviews of the Environmental Effects of Polutants: VI. Beryllium report No. EPA-600/1-78-028, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio, pp. 1 -191.

Eakins J.D., Lally A.E., 1973, The determination of Beryllium in nose blow and faecal samples using a (g, n) monitor, *Ann. Occup. Hyg.*, 16: 33-39.

Einsenbud M., Lisson J., 1983, Epidemiological Aspects of Beryllium-induced Non-malignant Lung Disease: a 30-year Update, 25: 196-202.

Epstein P.E., Dauber J.H., Rossmann M.D., Danielle R.P., 1982, Bronchoalveolar lavage in a patient with chronic Berylliosis: evi-

dence for hypersensitivity pneumonitis, *Ann. Intern. Med.*, 97: 213-216.

Freiman D.G., Hardy H.L., 1970, Beryllium disease, *Human Pathology*, 1: 25-30.

Grewal D.S., Keams F.X., 1977, A Simple and Rapid Determination of Small Amounts of Beryllium in Urine by Flameless Atomic Absorption, *At. Absorption Newsletter*, 16: 131-132.

Groth D.H., 1980, Carcinogenicity of Beryllium: Review of the Literature, *Environ. Res.* 21: 56-62.

Hanifin J.M., Epstein W.L., Cline M.J., 1970, In vitro studies of granulomatous hypersensitivity to Beryllium, *J. Invest. Dermatol.*, 55: 284-288.

Hardy H.L., Rabe E.W, Lorch S., 1967, United States Beryllium Case Registry Review of its Methods and Utility, *J. Occup. Med.*, 9: 271 -276.

Hardy H.L., 1980, Beryllium Disease. A Clinical Perspective, *Environ. Res.* 21: 1-19.

Hasan F.M., Kazerni H., 1974, Chronic Beryllium disease: a continuing epidemiologic hazard, *Chest.*, 65: 289-293.

Hurlbut J.A., 1978, Determination of Beryllium in Biological Tissues and Fluids by Flameless Atomic Absorption, *At. Absorption Newsletter*, 16: 121-124.

I.A.R.C. Monographs, 1987, Evaluation of carcinogenic risk to humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42, Supplement 7, International Agency for Research on Cancer, Lyon, p. 127.

Infante P.F., Wagoner J.K., Sprince N.L., 1980, Mortality patterns from lung cancer and non neoplastic respiratory disease among white males in the Beryllium Case Registry, *Environ. Res.*, 21: 35-43.

Jones Williams W., 1977, Beryllium disease - Pathology and Diagnosis, *J. Soc. Occup. Med.*, 27: 93-96.

Jones Williams W., Kelland D., 1986, New aid for diagnostic Beryllium diseases (CBD): laser ion mass analysis, (LIMA), *J. Clin Pathol.*, 39: 900-901.

Jones Williams W., Williams W.R., 1983, Value of Beryllium lymphocyte transformation tests in chronic Beryllium disease and in potentially exposed workers, *Thorax*, 38: 41-44.

Kubicek I., 1982, Fluorometric Determination of Beryllium in the Air, *Pracov. Lek.*, 34: 49-53.

Leonard A., Lauwerys R., 1987, Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of Beryllium, *Mutation Res.*, 186: 35-42.

Machle W., Beyer E., Gregorius F., 1948, Berylliosis, *Occup. Med.*, 5: 672-683.

Mancuso T.F., El-Attar A.A., 1969, Epidemiological Study of the Beryllium Industry, *J. Occup. Med.* 11: 423-434.

Mancuso T.F., 1980, Mortality study of Beryllium industry workers - Occupational lung cancer, *Environ. Res.* 21: 48-55.

Minoia C., Pozzoli L., Cavalleri A., Capodaglio E., 1985, Definizione dei valori di riferimento di 30 elementi in tracce nei liquidi biologici, in: 48° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, pp. 317-323. Monduzzi Ed.

Mullen A.L., Stanley R.E., Lloyd S.R., Moghissi A.A., 1972, Health Phys., 22: 17-22.

National Institute for Occupational Safety and Health, 1972, Criteria for a Recommended Standard, Occupational Exposure to Beryllium, Dhew (NIOSH), Publication No. 72-10268.

National Institute for Occupational Safety and Health, 1977, Manual of Analytical Methods, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 121-1 to 121-6, Dhew (NIOSH), Publication No. 77-157A.

Nishimura A., 1966, Clinical and experimental studies on acute Beryllium disease, Nagoya J. Med. Sci., 28: 17-44.

Paschal D.C., Bailey G.C., 1986, Determination of Beryllium in urine with electrothermal atomic absorption using the L'vov platform and matrix modification, At. Spectrosc., 7: 1-3.

Petzow G., Zonn R, 1974, Toxicology of Beryllium-containing materials. Chem. Ztg., 98: 236-2414.

Philips R.W., 1982, in Skinners' Science of Dental Materials- 8 th edition, Sanders & Co. Publishers, Philadelphia.

Philips R.W., 1984, Elements of Dental Materials, Sanders & Co. Publishers, Philadelphia.

Reeves A.L., 1965, The absorption of Beryllium from the gastrointestinal tract, Arch. Environ. Health, 11: 209-214.

Reeves A.L., 1986, Beryllium, in: Handbook of the Toxicology of Metals - 2 th edition - L. Friberg, G.F. Nordberg, V. Vouk Eds., pp. 95116, Elsevier Science Publishers B.V.

Reeves A.L., Vornwald A.J., 1961, The tumoral transport of Beryllium, *J. Occup. Med.* 3: 564-574.

Reeves A.L., Vornwald A.J., 1967, Beryllium carcinogenesis . II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled Beryllium sulfate in the rat. *Cancer Res.*, 27: 446-451.

Schonherr S., Pevny I., 1985, Beryllium allergie, *Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed*, 12: 281-186.

Schulert A.R., Glasser S.R., Stant E.G., Brill A.B., Koshakji R.P. Mansour M.M., Development of placental discrimination among homologous elements. *At. Energy Comm. Symp. Ser.* 17:145-152.

Shulte H.F., Hyatt R., 1961, Beryllium Machining: Hazard Control and Costs, in: *Workshop on Beryllium*, Kettering Laboratory, Univ. of Cincinnati, Ohio, pp. 19-33.

Sill C.W., Willis C.P., 1961, Improvements in the fluorometric determination of submicrogram quantities of Beryllium, *Anal. Chem.*, 33: 1671-1648.

Sirover M.A., Loeb L.A., 1976, Metal induced infidelity during DNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73: 2331-2335.

Smith A.B., Suzuki Y., 1980, Hystopathological classification of bronchogenic carcinomas among a cohort of workers occupationally exposed to Beryllium, *Environ. Res.* 21: 10-14.

Sprince N.L., Kazerni H., Hardy H.L., 1976, Current (1975) problem of differentiating between Beryllium disease and sarcoidosis, *Ann. NY Acad. Sci.*, 278: 564-664.

Stiefel T., Schulze K., Zorn H., Tolg G., 1980, Toxicokinetic and Toxicodynamic Studies of Beryllium, *Arch. Toxicol.*, 45: 81-92.

Takata T., Hitosugi M., Kadowaki T., Inoue Y., Seki K., 1978, Determination of Beryllium in Blood by Fluorometric Analysis, *Jap. J. Ind. Health*, 20: 114-115.

Tanaka S., Smith A.B., Halperin W., Mullan R.J., 1983, Beryllium disease. Necessity for Continuing Surveillance, *Chest*, 84: 312.

Tepper L.B., 1972, Beryllium, *Critic. Rev. Toxicol.*, 1: 235-256.

Van Cleave C.D., Kaylor C.T., 1955, Distribution, retention and elimination of <sup>7</sup>Be in the rat, after intratracheal injection, *Arch. Ind. Health*, 11: 375-392.

Van Ordstrand H.S., Hughes R., Carmody M., 1943, Chemical Pneumonia in workers extracting Beryllium oxide - Report of three cases, *Cleveland Clin. Q.*, 10: 10-18.

Van Ordstrand H.S., Hughes R., De Nardy J.M., Carmody M.G., 1945, Beryllium poisoning, *J. Am. Med. Assoc.*, 129:1084-1090.

Wagoner J.K., Infante P.F., Bayliss D.L., 1980, Beryllium: An Etiologic Agent in the Induction of Lung Cancer, Non neoplastic Disease, and Heart Disease among Industrially Exposed Workers, *Environ. Res.*, 21: 15-34.

Weber H.H., Engelhardt: W.E., 1933, Über eine Apparat zur Erzeugung niedriger Staubkonzentrationen von grosser Konstanz und eine Methode zur mikrogravimetricischen Staubbestimmung - Anwendung bei der Untersuckung von Stauben aus der Beryllium Gewinnung. *Zentralblatt für Gewerbehygiene und Unfallverhütung*, 10: 41 -47.

Witschi H.R., 1970, Effects of beryllium on deoxyribonucleic acid-synthetizing enzymer in regenerating rat liver, *Biochem. J.*, 120: 623-634.

Zdrojevsky A., Dubois L., Quickert N., 1976, Reference method for the determination of Beryllium in airborne particulates. *Sci. Total Environ.*, 6: 165-173.

# TÍTULOS EN PREPARACIÓN

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

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

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

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