

ISOCIANATO DE METILO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL ISOCIANATO DE METILO

DLEP 64

2011

VLA-ED[®]: -
VLA-EC[®]: 0,02 ppm
Notación: vía dérmica

Sinónimos: Éster metílico del ácido isociánico, MIC.

Nº CAS: 624-83-9

Nº CE : 210-866-3

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El isocianato de metilo (MIC) es un mono-isocianato y debe ser distinguido de los diisocianatos.

A temperatura ambiente el MIC es un líquido claro con un olor intenso y desagradable. Parcialmente soluble en agua aunque, en contacto con el agua, reacciona violentamente produciendo gran cantidad de calor.

Peso molecular: 57,06
Fórmula molecular: C₂H₃NO
Factor de conversión
(25°C, 101kPa): 2,4 mg/m³ = 1 ppm
Solubilidad: se disuelve sin descomposición en hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y dimetilsulfóxido. Se descompone en agua y en disolventes con grupo hidroxilo.
Punto de fusión: -45°C
Punto de ebullición: 39°C
Presión de vapor: 46,4 kPa a 20°C
Densidad: 2 veces la del aire
Límite de explosividad: inferior 5,3% y superior 26% (concentración en aire)
Umbral de olor: >2 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

El principal uso del MIC es como intermediario en la producción de

pesticidas de carbamato. También se ha usado en la producción de polímeros (Hrhythorczyk *et al.*, 1992). La rotura fotolítica del N-metilditiocarbamato libera algo de MIC, lo cual puede ocurrir en el momento de la aplicación de los pesticidas (Geddes *et al.*, 1995). El MIC se encuentra en el humo de tabaco: el contenido medido en la corriente principal varía entre 1,5 y 5 µg por cigarrillo (IARC, 1986).

El MIC también ha sido identificado en emisiones por el calentamiento de núcleos de arena y lana mineral, debido a la rotura o transformación química de los ligantes de resina de carbamida (Karlsson *et al.*, 1998, Lija *et al.*, 1999). Mediciones de la exposición hechas en fundiciones indican que el MIC aparece principalmente cuando los núcleos de las cajas calientes son usados en el enfriamiento de los moldes (Lilja *et al.*, 2000).

El MIC aparece en las mezclas de isocianatos creadas por la rotura térmica de lacas de poliuretano con base HDI (hexametileno diisocianato) o TDI (tolueno diisocianato) durante las operaciones de soldadura, corte y pulido en los talleres de reparación de coches (Antonsson *et al.*, 2000, Skarping *et al.*, 2001). En un estudio de isocianatos en industrias del poliuretano en Suecia, fueron encontrados niveles de MIC en torno a 3 ppb (moldeado), 0,2 ppb (laminado a la llama) y 0,04 ppb (laminado por UV) (Sennbro *et al.*, 2004).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Absorción, biotransformación y excreción

La exposición masiva a MIC fue una de las consecuencias del desastre de Bhopal, en India en 1984, cuando unas 27 toneladas de MIC se dispersaron en un área poblacional alrededor de una planta de Unión Carbide. No existen mediciones de aire precisas, pero posteriormente se estimó que se podrían haber alcanzado concentraciones de MIC entre 0,12 y 85 ppm. En las siguientes valoraciones, se debatió si los daños fueron consecuencia indirecta de una reducción de la función respiratoria o consecuencia directa de una inhalación por las vías respiratorias y distribución a otros órganos (Bucher, 1987). La cuestión surge del hecho de que el MIC sea un potente irritante: está postulado que esto puede inhibir el aporte respiratorio normal y la distribución sistémica. Después de Bhopal experimentos en animales con MIC marcado radiactivamente sirvieron para aclarar este punto.

Se expuso a ratones a la inhalación de concentraciones de ¹⁴C-MIC de 0,5; 5 o 15 ppm de 1 a 6 horas, y se estudió tanto la absorción como la distribución (Ferguson *et al.*, 1988). Al cabo de unos pocos minutos la radiactividad apareció en la sangre, pero no mostró un aumento con la concentración. Esto fue atribuido a que una mayor irritación de las dosis altas provocó la formación de moco en las vías respiratorias, lo cual pudo afectar a la tasa respiratoria y, por lo tanto, inhibir la inhalación y la absorción en la sangre.

La radiactividad más alta en sangre en relación con la concentración de aire fue medida después de una exposición de 0,5 ppm. La radiactividad en sangre cayó gradualmente después de la exposición y prácticamente desapareció después de tres días. La radiactividad cayó más rápidamente en orina que en la bilis. En los ratones machos los niveles más altos de radiactividad después de dos horas fueron encontrados en los pulmones, el esternón, el tracto digestivo, bazo y riñones y después de 24 horas en sangre y pulmones. En las ratas hembras, los niveles más altos de radiactividad después de dos horas fueron en los pulmones, fetos, bazo, útero y riñones, y después de 24 horas en pulmones, bazo y fetos (Ferguson *et al.*, 1988). La absorción efectiva y la distribución se deben probablemente a la unión *in vivo* del MIC con las proteínas de los tejidos, el plasma sanguíneo y las membranas de los eritrocitos. Las uniones proteicas han sido experimentalmente verificadas en ratones después de la administración por vía inhalatoria e intraperitoneal de ¹⁴C MIC (Bhattacharya *et al.*, 1996, 1988).

Sax (1984) menciona, sin entrar en detalle, que el MIC es absorbido por la piel. No se han encontrado otros datos sobre la absorción dérmica. Los valores LD₅₀ en animales de experimentación son considerablemente inferiores por la vía oral que por la vía dérmica (ver la sección Datos sobre toxicidad animal).

Se ha observado que el MIC causa la carbamoilación de la N-terminal valina en la hemoglobina de la sangre de ratas y conejos, tanto *in vivo* como *in vitro* (Ramachandran *et al.*, 1988), y la 3-metil-5-isopropil hidantoina (MIH), el producto de la transformación cíclica del MIC y la valina, puede ser entonces identificado en sangre. La MIH también ha sido identificada en la sangre de víctimas de Bhopal (Srimachari y Chandra, 1997). El S-(N-methylcarbamoil) glutatión, otro reactivo de conjugación, ha sido identificado en bilis de ratas a las que se suministró MIC vía catéter en la vena portal (Pearson *et al.*, 1990). En otro experimento, el glutatión conjugado en la forma S-(N-metilcarbamoil)-N-acetilcisteína fue identificado en orina de ratas a las que suministró MIC intraperitoneal (Slatter *et al.*, 1991).

El MIC reacciona fuertemente con agua, formando metilamina, la cual reacciona hasta dimetilurea (Worthy, 1985). Es bastante probable que algo de MIC también se transforme *in vivo* en metilamina. Sin embargo, no se encontraron estudios en los que la metilamina o la dimetil urea fueran medidas en sangre o en orina.

Datos humanos

Un estudio realizado en una industria productora y usuaria de MIC presenta un análisis de datos de la función pulmonar en registros médicos de empleados en un periodo de 10 años (los datos no se aportan) (Avashia *et al.*, 1996). Los empleados fueron divididos por sus

supervisores en cuatro categorías basadas en la estimación de sus exposiciones a MIC: ninguna (n=123), baja (n=103), moderada (n=138) y alta (n=67). Los registros también aportaban información sobre tabaquismo. Unas 800 mediciones de MIC (no se explica el método usado) fueron realizadas en el periodo de 1977 a 1990. En 1977 más del 80% de las mediciones superaron el valor 0,02 ppm, mientras que sólo una de las 33 mediciones hechas en 1990 superó este nivel. Los grupos fueron comparados usando los valores de función pulmonar del reconocimiento médico más reciente y tomando en consideración el hábito de fumar. No se pudo discernir ningún efecto del MIC sobre la función pulmonar, no fue visto ningún efecto al comparar la exploración inicial de los trabajadores con su exploración más reciente. Sin embargo, estas conclusiones se deben considerar con precaución, pues los individuos pueden desarrollar los problemas de salud una vez que se den de baja en la empresa y también porque hay un amplio margen para el error en la clasificación de los grupos de exposición. Los informes médicos también contenían información de las exposiciones debidas a los derrames y fugas. Los autores no dieron el número de estos casos, pero informaron que los síntomas más comunes fueron la irritación de ojos y piel, y en algunos pocos casos problemas respiratorios. No se vieron efectos claros sobre la función pulmonar en estos casos.

Cuatro voluntarios fueron expuestos a MIC brevemente (de 1 a 5 minutos, no

se dieron los tiempos exactos) (Kimmerle y Eben, 1964) (Tabla 1). No se detectó ningún efecto en exposiciones de 0,4 ppm, pero niveles de 2 ppm causaron irritación de ojos (notable lagrimeo) y de membranas mucosas en nariz y garganta, aunque no se percibiera olor. A 4 ppm los síntomas de irritación fueron más pronunciados y a 21 ppm fueron insoportables.

En un estudio de atmósfera controlada desarrollado por el *Mellon Institute* (1970), ninguno de los 8 voluntarios expuestos 1 minuto a 1,75 ppm de MIC percibió el olor, 3 refirieron irritación de garganta y nariz, 7 aumentaron el flujo lagrimal y los 8 expuestos experimentaron irritación de ojos. Todos estos efectos desaparecieron a los 10 minutos de concluir la exposición, excepto una mujer que refirió "tener algo en su ojo" durante 45 minutos. Cuando 6 de los sujetos fueron expuestos 10 minutos a 0,5 ppm de MIC, tres de ellos experimentaron irritación de ojos pasados 1-2 min., cinco de ellos pasados 3-5 min., y todos ellos después de 10 min. El lagrimeo apareció poco después, mientras que la irritación de garganta fue bastante menos evidente. Sólo un sujeto percibió olor.

En un estudio de isocianatos en fundiciones en Suecia, la exposición media a MIC fue de 0,0049 mg/m³ (0,002 ppm, media geométrica, en 298 muestras personales de trabajadores a turno completo), mientras que el nivel de la sustancia relacionada ácido isocianico (ICA) fue 0,024 mg/m³ y el formaldehído fue 0,12 mg/m³ (en 64 muestras). El

límite sueco de exposición permitida para isocianatos (0,01 ppm) fue superado en un 18 y en un 80% de muestras de MIC y de ICA, respectivamente. Un número significativamente mayor de trabajadores refirieron “ataques de tos sin frío” (un 36% de 64 trabajadores expuestos frente a un 16% de los 134 trabajadores control no-expuestos) y picor y ojos llorosos (un 44% frente a un 25%). Los trabajadores expuestos tuvieron una ligera pero significativa discapacidad de la función pulmonar (reducción FEV1) anterior al turno, así como una discapacidad más pronunciada durante el turno, comparado con los controles. El cambio en la función pulmonar no fue significativamente correlacionado con las tareas o los niveles de exposición (Löfstedt *et al.*, 2003). En vista de la falta de correlación exposición-efecto así como las múltiples exposiciones químicas, este estudio no es útil como punto de partida para establecer un valor límite para el MIC.

Hay varios estudios que proporcionan información acerca del desastre de Bophal en 1984. Unas 200.000 personas sufrieron una exposición aguda a altas concentraciones de MIC (> 27 ppm), así como a otras sustancias incluyendo fosgeno, metilamina y ácido cianhídrico (Mehta *et al.*, 1990). Sin embargo, hay algunas dudas a la hora de atribuir los efectos observados al MIC. Debido a las condiciones de exposición, y a que los efectos en los pulmones pueden producir efectos secundarios en otros órganos, mucha de la información

toxicológica de aquel desastre tiene poco valor para establecer un valor límite. No obstante, a continuación se presenta una breve revisión de alguno de los estudios.

Se estima que unas 2.000 personas murieron durante las primeras horas del desastre de Bophal. La causa de la muerte fue la necrosis alveolar combinada con ulceraciones en la mucosa bronquial y edemas pulmonares (Weill, 1988). En un estudio, 379 supervivientes fueron divididos en ocho grupos según el grado de exposición, estimado tanto por el número de muertes (humanas y animales) ocurridas en el entorno de sus viviendas así como por la hipotética propagación de la nube tóxica. Había 119 controles con perfiles socioeconómicos similares. El número de muertos fue estimado en 1.850 en un área que suponía el 70% del área total contaminada por el gas. El síntoma más comúnmente referido en el cuestionario dado a los supervivientes fue escozor de ojos seguido de tos, lagrimeo persistente y náuseas. La persistencia de los síntomas oculares no mostró correlación con la proporción de muertos en las proximidades, pero los registros de la tos sí mostraron una cierta correlación. Se observó enrojecimiento y lesiones superficiales en la córnea y la conjuntiva en exámenes oculares (Andersson *et al.*, 1988b). Como las aminas pueden causar daño ocular (Järvinen *et al.*, 1999), en este caso la relevancia del MIC no se pudo asegurar con certeza.

Kamat *et al.* (1992) siguieron a 113 pacientes que se habían derivado a

especialistas de medicina pulmonar y clínicas psiquiátricas por persistencia de los síntomas respiratorios en los tres meses siguientes al desastre. Los pacientes fueron seguidos durante 3, 6, 12, 18 y 24 meses, usando un cuestionario estandarizado, exámenes físicos, radiografías de pulmón, espirometría, etc. El informe es difícil de interpretar, pero parece que el estado de un paciente se clasifica en base al número y la severidad de los síntomas respiratorios: ligero para 30 pacientes, moderado para 57 y severo para 26. Los síntomas respiratorios habían retrocedido algo en los 3, 6 y 12 primeros meses, pero volvieron a incrementarse a los 18 y a los 24 meses. La dificultad respiratoria con el ejercicio físico fue lo más persistente. Aumentaron síntomas neurológicos como debilidad muscular y dificultad para recordar. La proporción de pacientes con depresión había aumentado a los 6 meses, y la proporción con ansiedad a los 12 meses. Otros síntomas, como la irritabilidad y la dificultad de concentración mostraron tendencias descendentes. Sólo entre el 2 y el 4% de las radiografías pulmonares se consideraron completamente normales. El resto mostraron cambios en el tejido pulmonar intersticial y en el saco pleural. Los tests de función pulmonar revelaron posibles reducciones en la función pulmonar, especialmente de tipo restrictivo.

El anterior estudio, junto con otro previo, también presentó un análisis de anticuerpos en muestras de suero de 99

casos (Karol y Kamat, 1988, Kamat *et al.*, 1992). Las muestras iniciales se tomaron pocos meses después del desastre. Se encontraron anticuerpos específicos de MIC en 11 sujetos: IgM en 7, IgG en 6 e IgE en 4. Los títulos de anticuerpos de alguno de los sujetos fueron seguidos hasta un año después del desastre. El incremento en los anticuerpos fue pequeño, y en la mayoría de las muestras posteriores fue negativo. Los pequeños incrementos de la IgE sólo fueron vistos en las primeras muestras. Los datos sobre los anticuerpos son difíciles de valorar, debido a que la documentación es pobre y los artículos contienen inconsistencias.

Otro grupo de investigación realizó exámenes similares de la función pulmonar en víctimas de Bhopal entre uno y siete años después del desastre (Vijayan y Sankaran, 1996). Se estudió un grupo de 60 personas de las cuales se consideró que 6 habían tenido baja exposición (ligera irritación de ojos y vías respiratorias el día del desastre), 13 exposición moderada (síntomas respiratorios, irritación de ojos que no requirió hospitalización) y 41 exposición elevada (síntomas oculares y respiratorios suficientemente severos como para requerir hospitalización y/o muerte de un miembro familiar como resultado de la exposición). También hubo un grupo control de no expuestos. Los síntomas más comúnmente referidos fueron dificultad respiratoria durante el ejercicio físico y tos. Las muestras de lavado bronquial tomadas de uno a siete años después del desastre mostraron elevación del

recuento de células totales, macrófagos y linfocitos en el grupo de exposición elevada, estadísticamente significativo cuando se compara con el grupo de baja exposición y con el grupo control.

El daño permanente en las vías respiratorias fue registrado en un estudio de seguimiento hecho 10 años después del desastre (Cullinan *et al.*, 1997). Los cuestionarios fueron distribuidos a 454 personas elegidas en base a su residencia dentro de radios de 2, 4, 6, 8 o 10 kilómetros desde la planta. El grupo control comprendió personas con el mismo perfil socioeconómico que vivían en un área fuera de la ciudad. De la cohorte, se escogió un 20% al azar para tests de espirometría. Este grupo contenía a 74 personas. La aparición de síntomas respiratorios específicos – formación de moco, tos, crepitación – podría relacionarse claramente con los niveles de exposición que podían derivarse de la distancia de las casas de las víctimas al lugar del desastre (de 2 a más de 10 km). Los síntomas prevalecieron igualmente en hombres y mujeres, siendo más común entre personas con edad inferior a 35 años (valor medio para todo el grupo) y entre fumadores más que entre no fumadores. La misma tendencia se pudo discernir en los resultados de los tests de función pulmonar, los cuales mostraron ligeras reducciones obstructivas en la función pulmonar que aumentaban con la proximidad a la planta. Esta tendencia se hacía un poco más clara cuando los hábitos de fumar y los factores socioeconómicos se incluían en los cálculos.

En un estudio de seguimiento de los efectos oculares, no se detectaron casos de ceguera o de discapacidad visual dos meses después del suceso (Andersson *et al.*, 1985). De un total de 131 casos examinados, seis tuvieron cicatrices en la córnea, tres tuvieron edema corneal y uno manifestó enrojecimiento ocular constante. Después de tres años, se examinaron 463 individuos, 99 de los cuales eran controles. Comparados con los controles, las víctimas del desastre de Bhopal tenían con mayor frecuencia irritación de ojos, infección de párpados, cataratas, tracoma y pérdida de agudeza visual, lo cual aumentaba con el incremento de exposición (Andersson *et al.*, 1990b).

Un año después del desastre se hizo un estudio de la función cognitiva con un grupo de 52 víctimas (Misra *et al.*, 1997). Fueron agrupadas en tres clases de exposición según los síntomas y la distancia a la planta. Comparando con los controles, en el grupo menos expuesto se observaron valores de rendimiento normales, mientras que en los otros dos grupos los valores se desviaron significativamente para el “aprendizaje asociado” y la habilidad motora. En el grupo de mayor exposición hubo también valores muy bajos en el Estándar de matrices progresivas (SPM), un test que mide la habilidad de pensamiento lógico. En otro estudio de víctimas de Bhopal también se pudieron ver indicaciones clínicas de daño neurológico central, periférico y vestibular, así como problemas en la memoria de corta duración. Mediante entrevistas, detectaron más síntomas

psicológicos como fatiga, dolores de cabeza, dificultad de concentración e irritabilidad. Los síntomas no siempre se incrementaban con la exposición. Las estimaciones de la exposición pueden ser cuestionadas en ambos estudios sobre los efectos para el sistema nervioso central, y en el último artículo citado hay una discusión sobre la dificultad tener en cuenta los factores socioeconómicos a la hora de cuantificar los resultados. Los autores también sugieren que la persistencia de las depresiones puede ser un factor que contribuya en los otros síntomas.

Datos de toxicidad animal

La toxicidad aguda del MIC parece seguir estrechamente la regla de Haber, la LC₅₀ en animales de laboratorio se encuentra en un rango de 171 ppm (ratas con 15 minutos de exposición) a 5,4 ppm (cobayas con 6 horas de exposición) dependiendo de la duración de la exposición (Tabla 2). Un estudio muestra valores de LD₅₀ de 71 mg/kg (0,071 ml/kg) en ratas por vía oral y de 220 mg/kg (0,22 ml/kg) en conejos por vía dérmica (Smyth *et al.*, 1969). Mientras otro estudio concluye valores de LD₅₀ para ratas y conejos por vía dérmica de 140 y 1800 mg/kg respectivamente (Vernot *et al.*, 1977). Un tercer estudio realizado en ratas muestra dosis letales más altas: valores de LD₅₀ de 329 mg/kg de peso corporal por vía subcutánea y LC₅₀ de 465 ppm con 30 min. de exposición (Jeevaratnam *et al.*, 1990).

La RD₅₀ para ratones (la concentración que causa una disminución del 50% de la tasa respiratoria), una medida de la irritación sensorial (efectos en el nervio trigémino a través de las vías respiratorias superiores) fue estimada en 1,3 ppm en un estudio (Ferguson *et al.*, 1986) y 2,9 ppm en otro estudio (James *et al.*, 1987). La RD₅₀ para irritación pulmonar (estimulación de las células del nervio vago vía receptores tipo J en los alvéolos) fue 1,9 ppm para ratones expuestos vía catéteres traqueales (Ferguson *et al.*, 1986).

La irritación de las vías respiratorias altas y bajas es el efecto habitualmente encontrado en todos los experimentos animales. Cuando las ratas fueron expuestas a 0, 3, 10 o 30 ppm de MIC durante 2 horas, los efectos en la función pulmonar aumentaron con la concentración. No se observaron cambios anormales de la función pulmonar a exposiciones de 3 ppm de MIC, pero la exposición a 10 ppm causó cambios obstructivos en las vías respiratorias que no remitieron en las siguientes 13 semanas (Stevens *et al.*, 1987). El daño pulmonar fue visto en ratas expuestas 2 horas a valores de 3 o 10 ppm de MIC y examinadas 4 y 6 meses más tarde. A los 4 meses hubo cambios en el electrocardiograma (ECG) de ambos grupos, y también se detectó hipertrofia ventricular derecha en el grupo de mayor exposición (lo cual no se examinó a los 6 meses). Los autores sugieren que la hipertrofia y los cambios ECG pueden ser probablemente efectos secundarios del daño pulmonar por hipertensión pulmonar (Tepper *et al.*,

1987). Un estudio con ratas expuestas por inhalación a 0; 0,15; 0,6 o 3,1 ppm de MIC durante 6 horas/día y 4 días concluyó un LOAEL de 3,1 ppm para daño del epitelio respiratorio. El NOAEL de este estudio fue de 0,6 ppm (Dodd *et al.*, 1987a).

Seis horas de exposición elevada (por encima de 4,4 ppm para cobayas, por encima de 4,6 ppm para ratas y por encima de 8,4 ppm para ratones) provocaron daños en las vías respiratorias altas de las tres especies: necrosis y erosión del epitelio celular en laringe y tráquea, y alveolos, hemorragias e inflamación pulmonar (Fowler y Dodd, 1987). Los cambios desaparecieron al cabo de una semana. Cuando se expuso ratas a 128 ppm (320 mg/m³) de MIC durante 8 min/día durante 10 días, la exposición indujo una inflamación celular progresiva con aumento de eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares (Gupta *et al.*, 1993). Cobayas expuestas durante 3 horas a 19 o 37 ppm de MIC tuvieron cambios del mismo tipo que los observados antes en las víctimas de Bhopal (Ferguson y Alarie, 1991).

En un estudio (Bucher y Uraih, 1989), ratas F344 y ratones B6C3F1 fueron expuestos por inhalación a 0, 1, 3 o 10 ppm de MIC durante 2 horas, y después observados durante 2 años. La supervivencia y la ganancia de peso fueron normales en todos los grupos expuestos. En las ratas expuestas a 10 ppm se observaron efectos definitivos en los pulmones, particularmente la proliferación de la capa de tejido

conectivo bajo el epitelio respiratorio así como invasión de tejido conectivo en la luz de las vías respiratorias. Se vieron daños similares en otro grupo de ratas expuesto a 10 ppm de MIC y examinadas un año más tarde.

En un estudio del Programa Nacional de Toxicología (NTP) (Hong *et al.*, 1987), se expuso ratones a 1 o 3 ppm de MIC 6 horas/día durante 4 días. La exploración histopatológica después de la exposición a 3 ppm reveló una pronunciada fibrosis en los bronquios, con fibrosis intraluminal y daño para el epitelio olfativo. La exposición a 1 ppm causó daño del epitelio respiratorio, sin describir en más profundidad. Para los dos niveles de exposición también se observaron efectos mielotóxicos en las células madre, pero se consideró que se trataba de un efecto secundario de los daños del sistema respiratorio.

Ratas y ratones expuestos a 10 o 30 ppm de MIC durante 2 horas tuvieron necrosis severa y daño en la mayor parte de la mucosa nasal, incluyendo las células olfativas. Sin embargo, tanto el epitelio como las células olfativas se regeneraron rápidamente y retornaron a la normalidad después de 3 meses (Uraih *et al.*, 1987).

Los efectos inmunológicos de la exposición a MIC han sido examinados en algunos estudios (Karol y Kamat, 1988, Tucker *et al.*, 1987). Después de la exposición a MIC se midió un ligero aumento en los niveles de inmunoglobulinas en ratas (Saxena *et al.*, 1991). El MIC demostró un ligero efecto inmunosupresivo en un estudio

NTP con ratones (Tucker *et al.*, 1987). Los ratones fueron expuestos a 1 o 3 ppm de MIC 6 h/d durante 4 días, y a ambas dosis se detectó una ligera disminución de la proliferación de linfocitos de estimulación mitogénica. En la dosis mayor también hubo una significativa respuesta inferior en los tests de respuesta leucocitaria mixta (Mixed Leukocyte Response MLR). La reducción fue temporal y desapareció después de 120 días. Los autores estiman estos efectos como secundarios y resultantes de efectos tóxicos en los pulmones o de la toxicidad general, más que como un efecto directo del MIC sobre el sistema inmune.

Los efectos sistémicos del MIC observados en ratas expuestas son hiperglucemia severa, acidosis metabólica y uremia (Bhattacharya *et al.*, 1996, Jeevaratnam *et al.*, 1993, 1990). La exposición de ratones o ratas a concentraciones de MIC, tanto intraperitonealmente como por vía inhalatoria en un rango de 3 a 30 ppm, ha causado cambios degenerativos temporales en células sanguíneas y en células del parénquima hepático (Gupta y Amma, 1993). En un estudio con ratones, inyecciones intraperitoneales de 293-1170 mg de MIC por kilo de peso corporal, produjeron efectos en las concentraciones de aminoácidos (estimulación del glutamato y el aspartato, inhibición de GABA) en el cerebro y en el plasma. Esto se ha estimado como una indicación de los efectos neurotóxicos y sistémicos (Gupta y Prabha, 1996). Estudios *in vitro* han mostrado que el MIC afecta tanto a

las células musculares como cerebrales, pero la relevancia clínica no está clara (Andersson *et al.*, 1988a, 1990a).

Sólo hay unos pocos estudios sobre los mecanismos de toxicidad del MIC. En estudios *in vivo* e *in vitro* con células procedentes de los tejidos hepático y nervioso de rata indican que el MIC puede inhibir la cadena respiratoria mitocondrial y por lo tanto inducir hipoxia histotóxica (Jeevaratnam y Vidya, 1994, Jeevaratnam *et al.*, 1992). Este efecto también fue observado en otro estudio, en el que se expuso a cobayas a 25, 125 o 225 ppm y a ratas a 100, 600 o 1000 ppm de MIC durante 15 min. (Troup *et al.*, 1987). El MIC también ejerce una inhibición, dependiente de la dosis, de la actividad de la acetilcolinesterasa *in vitro* en eritrocitos de humanos, ratas y cobayas (Jeevaratnam y Vaidynathan, 1992, Troup *et al.*, 1987). La relevancia de estos mecanismos es cuestionable a concentraciones mucho más bajas del MIC esperado en los lugares de trabajo.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

El MIC no mostró actividad mutagénica en el test de Ames estándar (Shelby *et al.*, 1987). También se obtuvieron resultados negativos en el test de Ames con orina de ratas expuestas a MIC (Andersson *et al.*, 1986) y en un ensayo de letalidad recesiva ligada al sexo con *Drosophila* (Shelby *et al.*, 1987). En el mismo estudio se obtuvieron resultados positivos para mutaciones en el test de linfoma de ratones. Los autores concluyen que el MIC puede ser

genotóxico mediante la unión a proteínas nucleares. El MIC ha inducido aberraciones cromosómicas y poliploidía en fibroblastos de hámster tanto con sistemas de metabolización como sin ellos (McConnell *et al.*, 1987). Las personas expuestas a MIC y otras sustancias durante la tragedia de Bhopal han tenido mayores frecuencias de aberraciones cromosómicas que los controles no expuestos (Ghosh *et al.*, 1990).

En un estudio con ratas F344 y ratones B6C3F1 expuestos por inhalación a 0, 1, 3 o 10 ppm de MIC durante 2 horas y observados posteriormente durante 2 años (Bucher y Uraih, 1989), no se observaron cambios neoplásicos en los órganos respiratorios. En las ratas macho expuestas a 3 o 10 ppm hubo incidencias elevadas de feocromocitomas en la corteza adrenal y tumores acino pancreáticos. Este estudio no es un estudio convencional sobre el cáncer, y los autores señalan que la correlación con la exposición es débil y que no se debería extraer conclusiones de sus observaciones. No hay estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con exposiciones a MIC de larga duración.

Juzgando en base a las correlaciones estructura-actividad, la potencia carcinogénica del MIC debe ser baja (Ennever y Rosenkranz, 1987).

Toxicidad para la reproducción

En ratones expuestos a 2, 6, 9 o 15 ppm de MIC durante 3 horas en el octavo día

de gestación se observó una reabsorción de fetos dependiente de la dosis. Se dio una reabsorción total en más del 75% de las hembras expuestas a las dos dosis más altas, y una reducción del peso de la placenta y del feto en todos los niveles de dosis. Los autores sugieren que la toxicidad reproductiva (pérdida de peso, reducción de ganancia de peso) puede haber causado los efectos observados (Varma, 1987). En un estudio posterior se mostró que el tratamiento con hormonas que contrarrestaban ciertos efectos de la toxicidad reproductiva (pero no p.ej. la pérdida de peso) no contrarrestaban los efectos en los fetos (Varma *et al.*, 1990). En otro estudio, se expuso ratones a 1 o 3 ppm de MIC durante 6 h/d en los días de gestación 14 a 17. Hubo incrementos significativos en el número de fetos muertos en ambos grupos, y baja supervivencia neonatal en el grupo de máxima exposición. Los autores muestran precaución en sus conclusiones respecto a si la fetotoxicidad es un efecto directo del MIC o secundario a los efectos en los pulmones de las madres (Schwetz *et al.*, 1987).

Estudios con víctimas del desastre de Bhopal revelaron que las madres expuestas a MIC habían tenido mayor número de abortos, no así de mortinatos, que los controles no expuestos (Bajaj *et al.*, 1993). En un estudio controlado, Cullinan *et al.* (1996) observó un incremento de mortinatos (9% de los expuestos, frente a 4% de no expuestos) y abortos (el año del desastre un 7%, en años posteriores un

1%) pero el estudio consideró pocos casos.

RECOMENDACIÓN

Aparte del desastre de Bhopal y de la información sobre el hecho de que el MIC está químicamente relacionado con sustancias estudiadas en mayor profundidad, como el toluen diisocianato, y que es una sustancia extremadamente tóxica, la literatura en la que basar un efecto crítico o una relación dosis-respuesta es escasa. No existen estudios de confianza que hayan encontrado una relación entre la exposición laboral a MIC y sus efectos sobre la salud. Hay dos estudios sobre la relación dosis-respuesta en humanos, pero éstos consideran exposiciones con una duración de tan sólo unos pocos minutos. Los resultados de los estudios con animales sugieren curvas dosis-efecto y dosis-respuesta con pendiente elevada.

La irritación de las vías respiratorias superiores e inferiores ha sido descrita en estudios con ratas, ratones y cobayas después de exposiciones a 1,3 – 2,9 ppm de MIC de corta duración (0,5 – 1,5 h). Se detecta un daño pulmonar permanente en los niveles de exposición ligeramente superiores (3 – 3,1 ppm, 6h/d, 4-8 d). En un estudio no se advirtieron efectos en ratas expuestas a 0,6 ppm de MIC (6 h/d, 8 d), mientras que el estudio NTP con ratones detectó daños inespecíficos en el epitelio respiratorio acompañados por depresión de la médula ósea a 1 ppm y fibrosis bronquial pronunciada a 3 ppm (6 h/d, 4

d). En los niveles un tanto superiores hay un incremento pronunciado de la mortalidad, con valores de LC₅₀ para 6 horas de 5 a 12 ppm en diferentes especies animales.

Se ha descrito irritación de los ojos y las membranas mucosas en humanos después de exposiciones a MIC de corta duración. En un estudio se expuso a MIC a personas voluntarias de 1 a 5 minutos. A 0,4 ppm no se detectó irritación, pero la irritación de ojos y de membranas mucosas se incrementó marcadamente de 2 a 4 ppm, y fue inaceptable a 21 ppm. En otro estudio, la irritación ocular apareció después de 1-2 min. y el lagrimeo después de 3-5 min a 0,5 ppm de MIC.

Los datos disponibles no son suficientes para determinar para el MIC un VLA-ED[®]. En vista de las exposiciones de corta duración (sólo unos minutos) y del poco número de sujetos incluidos en los estudios experimentales en humanos y los graves efectos detectados en animales, en exposiciones agudas a MIC para niveles de exposición un tanto superiores, se propone un VLA-EC[®] de 0,02 ppm, equivalente a 20 ppb. Se debe indicar que a este nivel no se detecta ningún olor.

A diferencia de los diisocianatos, no hay datos convincentes que muestren que el MIC es un sensibilizante respiratorio o dérmico. No se ha estudiado el asma resultante de la exposición a MIC.

Considerando que el valor LD₅₀ en experimentación animal es 10 veces superior para la vía dérmica que para la vía oral y el hecho de que los efectos

críticos del MIC son ejercidos en el punto de contacto (ojos, vías respiratorias), no es necesaria la notación “vía dérmica”.

No se prevén dificultades de medición para los valores recomendados.

Tabla 1. Efectos en voluntarios tras un periodo corto y controlado de exposición a MIC

Nivel de exposición (ppm)	Duración exposición (min)	Efectos	Referencia
21	1-5	Irritación intolerable	Kimmerle y Eben, 1964
4	1-5	Severa irritación de las membranas mucosas	Kimmerle y Eben, 1964
2	1-5	Lagrimeo, irritación de ojos, nariz y garganta	Kimmerle y Eben, 1964
1,75	1	Irritación de ojos en los 8 sujetos ensayados Lagrimeo en 7 de los sujetos Irritación de nariz y garganta en 3 de los sujetos Sin percepción del olor	Mellon Institute, 1970
0,5	5	Irritación de ojos (5 de los 6 sujetos), nariz (5) y garganta (3). Lagrimeo (5)	Mellon Institute, 1970
	2	Irritación de ojos (3) y garganta (1)	
	1	No irritación	
0,4	1-5	Sin irritación	Kimmerle y Eben, 1964

Tabla 2. Efectos en animales de laboratorio expuestos por inhalación a MIC.

Exposición, duración	Especies	Efecto	Referencia
171 ppm, 15 min 121 ppm, 15 min	Rata Cobaya	LC ₅₀	Dodd <i>et al.</i> , 1987b
12,2 ppm, 6 h 6,1 ppm, 6 h 5,4 ppm, 6 h	Ratón Rata Cobaya	LC ₅₀	Fowler y Dodd, 1987
10 ppm, 2 h	Rata	Proliferación del tejido conectivo bajo el epitelio respiratorio con intrusión en la luz respiratoria	Bucher y Uraih, 1989
10 ppm, 2 h	Rata	Hipertrofia ventricular derecha, cambios en ECG secundariamente al daño pulmonar	Tepper <i>et al.</i> , 1987
9 ppm, 3 h, día 8 o 9 de gestación	Ratón, Rata	Más del 80% de reabsorción fetal, reducción del peso de la placenta	Varma, 1987
3,1 ppm, 6 h/d, 8 d	Rata	Daño del epitelio respiratorio, pérdida de peso, edema pulmonar, aumento de Hb (en machos)	Dodd <i>et al.</i> , 1987a
3 ppm, 6 h/d, 4 d	Ratón	Fibrosis bronquial, daño del epitelio olfativo, depresión de la médula ósea	Hong <i>et al.</i> , 1987
3 ppm, 2 h	Rata	Cambios en el ECG debido a daños pulmonares	Tepper <i>et al.</i> , 1987
3 ppm, 2 h	Rata	Ningún cambio en la función pulmonar	Stevens <i>et al.</i> , 1987
2,9 ppm, 30 min	Ratón	RD ₅₀ (irritación sensorial)	James <i>et al.</i> , 1987
2,4 ppm, 6 h	Ratón, Rata, Cobaya	Ganancia de peso retardada	Fowler y Dodd, 1987
1,9 ppm, 90 min ¹ 1,3 ppm, 90 min	Ratón	RD ₅₀ (irritación pulmonar) RD ₅₀ (irritación sensorial)	Ferguson <i>et al.</i> , 1986
1 ppm, 6 h/d, 4 d	Ratón	Daño inespecífico del epitelio respiratorio, depresión de la médula ósea transitoria	Hong <i>et al.</i> , 1987
0,6 ppm, 6 h/d, 8 d 0,15 ppm, 6 h/d, 8 d	Rata	Sin efectos en las vías respiratorias, el peso corporal o Hb Idem	Dodd <i>et al.</i> , 1987a

¹ Vía catéter traqueal.

BIBLIOGRAFÍA

Andersson D, Blowers S, Nemery B (1986) Investigation of the Ames test of urine samples from rats exposed to methyl isocyanate. *Br J Ind Med* 43:566 567.

Andersson D, Goyle S, Phillips B, Tee A, Beech L, Butler W (1988a) Effects of methyl isocyanate on rat muscle cells in culture. *Br J Ind Med* 45:269 274.

Andersson D, Goyle S, Phillips B, Tee A, Beech L, Butler W (1990a) Effects of methyl isocyanate on rat brain cells in culture. *Br J Ind Med* 47:596 601.

Andersson N, Ajwani M, Mahashabde S, Tiwari M, Muir M, Mehra V, Ashiru K, Mackenzie C (1990b) Delayed eye and other consequences from exposure to methyl isocyanate. 93% follow up of exposed and unexposed cohorts in Bhopal. *Br J Ind Med* 47:553 558.

Andersson N, Muir M, Mehra V, Salmon A (1988b) Exposure and response to methyl isocyanate: results of a community based survey in Bhopal. *Br J Ind Med* 45:469 475.

Andersson N, Muir M, Salmon A, Wells C, Brown R, Purnell C, Mittal P, Mehra V (1985) Bhopal disaster: Eye follow up and analytical chemistry. *Lancet* 30:761 762.

Antonsson A B, Ancker K, Veibäck T (2000) Isocyanater från heta arbeten i skadereparationsverkstäder.

IVL Rapport 2000, B 1389. IVL Swedish

Environmental Research Institute. (in Swedish)

Avashia B, Battigelli M, Morgan W, Reger R (1996) Effects of prolonged low exposure to methyl isocyanate. *J Occup Environ Med* 38:625 630.

Bajaj JS, Misra A, Rajalakshmi M, Madan R (1993) Environmental release of chemicals and reproductive ecology. *Environ Health Perspect* 101 Suppl. 2:125 130.

Bhattacharya B, Sharma S, Jaiswal D (1988) In vivo binding of [¹⁴C]methylisocyanate to various tissue proteins. *Biochem Pharmacol* 37:2489 2493.

Bhattacharya B, Sharma S, Jaiswal D (1996) Binding of [¹⁴C]methylisocyanate to erythrocyte membrane proteins. *J Appl Toxicol* 16:137 138.

Bucher J (1987) Methyl isocyanate: A review of health effects research since Bhopal. *Fund Appl Toxicol* 9:367 369.

Bucher J, Uraih L (1989) Carcinogenicity and pulmonary pathology associated with a single 2 hour inhalation exposure of laboratory rodents to methyl isocyanate. *J Natl Cancer Inst* 81:1586 1587.

Cullinan P, Acquilla S, Dhara V (1996) Long term morbidity in survivors of the 1984 Bhopal gas leak. *Natl Med J India* 9:5 10.

Cullinan P, Acquilla S, Dhara V (1997) Respiratory morbidity 10 years after the

Union Carbide gas leak at Bhopal: a cross sectional survey. *Br Med J* 314:338 343.

Dhara R, Dhara VR (1995) Bhopal – A case study of international disaster. *Int J Occup Environ Med* 1:58 69.

Dodd D, Fowler E, Snellings W, Pritts I (1987a) Methyl isocyanate eight day vapor inhalation study with Fischer 344 rats. *Environ Health Perspect* 72:117 123.

Dodd D, Frank F, Fowler E, Troup C, Milton R (1987b) Biological effects of short term, high concentration exposure to methyl isocyanate. 1. Study objectives and inhalation exposure design. *Environ Health Perspect* 72:13 19.

Ennever F, Rosenkranz H (1987) Evaluating the potential for genotoxic carcinogenicity of methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 91:502 505.

Ferguson J, Alarie Y (1991) Long term pulmonary impairment following a single exposure to methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 107:253 268.

Ferguson J, Schaper M, Stock M, Weyel D, Alarie Y (1986) Sensory and pulmonary irritation with exposure to methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 82:329 335.

Ferguson J, Stock K, Brown W, Alarie Y (1988) Uptake and distribution of ¹⁴C during and following exposure to [¹⁴C]methyl isocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol* 94:104 117.

Fowler EH, Dodd DE (1987) Respiratory tract changes in guinea pigs, rats and mice following a single six hour exposure

to methyl isocyanate vapor. *Environ Health Perspect* 72:109 116.

Geddes J, Miller G, Taylor G (1995) Gas phase photolysis of methyl isothiocyanate. *Environ Sci Technol* 29:2590 2594.

Ghosh B, Sengupta S, Roy A, Maity S, Ghosh S, Talukder G, Sharma A (1990) Cytogenetic studies in human populations exposed to gas leak at Bhopal, India. *Environ Health Perspect* 86:323 326.

Gupta G, Baipai J, Kaw J, Dutta K, Ray P (1993) Modulation of biochemical and cytological profile of bronchoalveolar constituents in rats following split dose multiple inhalation exposure to methyl isocyanate. *Hum Exp Toxicol* 12:253 257.

Gupta M, Amma M (1993) Alterations in hepatic biochemistry of mice intoxicated with MIC, carbaryl and thiram. *J Appl Toxicol* 13:33 37.

Gupta M, Prabha V (1996) Changes in brain and plasma amino acids of mice intoxicated with methyl isocyanate. *J Appl Toxicol* 16:469 473.

Henneken H, Lindahl R, Ostin A, Vogel M, Levin JO, Karst U (2003) Diffusive sampling of methyl isocyanate using 4-nitro-7-piperazinobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBDPZ) as derivatizing agent. *J Environ Monit* 5:100 105.

Hong HL, Bucher JR, Canipe J, Boorman GA (1987) Myelotoxicity induced in female B6C3F1 mice by inhalation of methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 72:143 148.

Hrhythorczyk D, Aks S, Turk J (1992) Unusual occupational toxins. *Occup Med* 3:567 586.

IARC (1986) Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer 38:97 98.

James J, Buettner L, Hsu S (1987) Sensory irritation of methyl isocyanate vapor. *J Appl Toxicol* 7:147 148.

Järvinen P, Engström K, Riihimäki V, Ruusuvaara P, Setälä K (1999) Effects of experimental exposure to triethylamine on vision and the eye. *Occup Environ Med* 56:1 5.

Jeevaratnam K, Sugendran K, Vaidynathan C (1993) Influence of methylamine and N,N dimethylurea, the hydrolysis products of methyl isocyanate, on its systemic toxicity. *J Appl Toxicol* 13:15 18.

Jeevaratnam K, Vaidynathan C (1992) Acute toxicity of methyl isocyanate in rabbit: In vitro and in vivo effects on rabbit erythrocyte membrane. *Arch Environ Contam Toxicol* 22:300 304.

Jeevaratnam K, Vidya S, Vaidynathan C (1992) In vitro and in vivo effect of methyl isocyanate on rat liver mitochondrial respiration. *Toxicol Appl Pharmacol* 117:172 179.

Jeevaratnam K, Vidya S. (1994) In vivo and in vitro effects of methyl isocyanate on rat brain mitochondrial respiration. *Arch Environ Contam Toxicol* 27:272 275.

Jeevaratnam K, Vijayaraghavan R, Kaushik M, Vaidynathan C (1990) Acute toxicity of methyl isocyanate in mammals. II. Induction of hyperglycemia, lactic acidosis, uraemia, and hypothermia in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 19:314 318.

Kamat S, Patel M, Pradhan P, Taskar S, Vaidya P, Kolhatkar V, Gopalani J, Chandarana J, Dalal N, Naik N (1992) Sequential respiratory, psychologic and immunologic studies in relation to methyl isocyanate exposure over two years with model development. *Environ Health Perspect* 97:241 253.

Karlsson D, Dalene M, Skarping G (1998) Determination of complex mixtures of airborne isocyanates and amines. Part 5. Determination of low molecular weight aliphatic isocyanates as dibutylamine derivatives. *Analyst* 123:1507 1512.

Karol MH, Kamat SR (1988) The antibody response to methyl isocyanate: experimental and clinical findings. *Bull Eur Physiopathol Respir* 23:591 597.

Kimmerle G, Eben A (1964) Zur Toxizität von Methylisocyanat und dessen quantitativer Bestimmung in der Luft. *Arch Toxicol* 20:235 241. (in German)

Lilja B G, Westberg H, Nayström P (1999) Kartläggning av isocyanater i gjuterier. Etapp 1 – Emissionsmätningar. Jönköping, Svenska Gjuteriföreningen (in Swedish).

Lilja B G, Westberg H, Nayström P (2000) Survey of isocyanates in foundries. Part 2 – Exposure

measurements. Jönköping, Swedish Foundry Association.

Löfstedt H, Westberg H, Loodh S, Bryngelsson I-L, Fedeli C, Seldén A (2003) Kartläggning av isocyanater i gjuterier. Etapp 3 - Lungfunktion och luftvägsbesvär vid exponering för monoisocyanater från Hot-Box-bindemedel i gjuterier. Jönköping, Svenska Gjuteriföreningen (Survey of isocyanates in foundries. Part 3 – Lung function and respiratory symptoms from exposure to monoisocyanates emitted from Hot-Box-binders in foundries. Jönköping, Swedish Foundry Association).

Mellon Institute (1970) Special Report 33-19 for Union Carbide Corporation, Chemicals and Plastics Operations Division. Mellon Institute, Pittsburgh, PA (March 6, 1970).

McConnell E, Bucher J, Schwetz B, Gupta B, Shelby M, Luster M, Brody A, Boorman G, Richter C, Stevens M, Adkins B (1987) Toxicity of methyl isocyanate. *Environ Sci Technol* 21:188 193.

Mehta P, Mehta A, Mehta S, Makhijani A (1990) Bhopal tragedy's health effects – a review of methyl isocyanate toxicity. *J Am Med Assoc* 264:2781 2787.

Misra U, Kalita J (1997) A study of cognitive functions in methyl isocyanate victims one year after Bhopal accident. *Neurotoxicology* 18:381 386.

Montelius J, ed (2002) Swedish Criteria Group for Occupational Standards. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXIII.

Methylisocyanate (MIC) and Isocyanic Acid (ICA). *Arbete o Hälsa* 19:15 28.

Pearson P, Slatter J, Rashed M, Han D H, Grillo M, Baillie T (1990) S (N methylcarbamoyl)glutathione: A reactive S linked metabolite of methyl isocyanate. *Biochem Biophys Res Commun* 166:245 250.

Ramachandran P, Gandhe B, Venkateswaran K, Kaushik M, Vijayaraghavan R, Agarwal G, Gopalan N, Suryanarayana M, Shinde S, Srimachari S (1988) Gas chromatographic studies of the carbamylation of haemoglobin by methylisocyanate in rats and rabbits. *J Chromat* 426:239 247.

Römpp H, Falbe J, eds. (1997) *Römpp Lexicon Chemie*. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, p. 2000 (in German).

Sax N (1984) *Dangerous Properties of Industrial Materials*. 6th ed. New York, NY: Van Nostrand, p. 1864.

Saxena AK, Paul BN, Sinha M, Dutta KK, Das SN, Ray PK (1991) A study on the B cell activity in protein deficient rats exposed to methyl isocyanate vapour. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 13:413 424.

Schwetz B, Adkins B, Harris M, Moorman M, Sloane R (1987) Methyl isocyanate: Reproductive and developmental toxicology studies in Swiss mice. *Environ Health Perspect* 72:149 152.

Sennbro CJ, Lindh CH, Östin A, Welinder H, Jönsson BAG, Tinnerberg H (2004) A survey of airborne isocyanate

exposure in thirteen Swedish polyurethane industries. *Ann Occup Hyg* 48:405-414.

Shelby M, Allen J, Caspary W, Haworth S, Ivett J, Kligerman A, Luke C, Mason J, Myhr B, Tice R, Valencia R, Zeiger E (1987) Results of in vitro and in vivo genetic toxicity tests on methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 72:183-187.

Skarping G, Dalene M, Lind P, Karlsson D, Adamsson M, Spanne M (2001) Rapport Isocyanater. Department of Occupational and Environmental Medicine, Lund. ISBN:91 630 8237 3 (in Swedish).

Smyth H J, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 30:470-476.

Slatter J, Rashed M, Pearson P, Han D H, Baillie T (1991) Biotransformation of methyl isocyanate in the rat. Evidence for glutathione conjugation as a major pathway of metabolism and implications for isocyanate mediated toxicities. *Chem Res Toxicol* 4:157-161.

Srimachari S, Chandra H (1997) The lessons of Bhopal (toxic) MIC gas disaster: scope for expanding global biomonitoring and environmental specimen ranking. *Chemosphere* 34:2237-2250.

Stevens M, Fitzgerald S, Ménache M, Costa D, Bucher J (1987) Functional evidence of persistent airway obstruction in rats following a two hour inhalation exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 72:89-94.

Tepper JS, Wiester MJ, Costa DL, Watkinson WP, Weber MF (1987) Cardiopulmonary effects in awake rats four and six months after exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 72:95-103.

Troup CM, Dodd DE, Fowler EH, Frank FR (1987) Biological effects of short term, high concentration exposure to methyl isocyanate. II. Blood chemistry and hematologic evaluations. *Environ Health Perspect* 72:21-28.

Tucker A, Bucher J, Germolec D, Silver M, Vore S, Luster M (1987) Immunological studies on mice exposed subacutely to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 72:139-141.

Uraih LC, Talley FA, Mitsumori K, Gupta BN, Bucher JR, Boorman GA (1987) Ultrastructural changes in the nasal mucosa of Fischer 344 rats and B6C3F1 mice following an acute exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 72:77-88.

Varma DR (1987) Epidemiological and experimental studies on the effects of methyl isocyanate on the course of pregnancy. *Environ Health Perspect* 72:153-157.

Varma DR, Ferguson J, Alarie Y (1988) Inhibition of methyl isocyanate toxicity in mice by starvation and dexamethasone but not by sodium thiosulfate, atropine, and ethanol. *J Toxicol Environ Health* 24:93-101.

Varma DR, Guest I, Smith S (1990) Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health* 30:1-14.

Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 42:417-423.

Vijayan V, Sankaran K (1996) Relationship between lung inflammation, changes in lung function and severity of exposure in victims of Bhopal tragedy. *Eur Respir J* 9:1977 1982.

Weill H (1988) Disaster at Bhopal: The

accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull Eur Physiopathol Respir* 23:587 590.

Worthy W (1985) Methyl isocyanate: the chemistry of hazard. *Chemical & Engineering News*, pp. 27 33.

Wynckel A, Randoux C, Millart H, Desroches C, Gillery P, Canivet E, Chanard J (2000) Kinetics of carbamylated haemoglobin in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:1183 - 1188.