

ÓXIDO DE PROPILENO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL ÓXIDO DE PROPILENO

DLEP 140

2022

VLA-ED®: 1 ppm (2,4 mg/m³)

VLA-EC®: -

Notación: C1B, M1B, r

Sinónimos: 1,2-epoxipropano, metiloxirano, óxido de metiletileno, óxido de propeno

N° CAS: 75-56-9

N° CE: 200-879-2

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

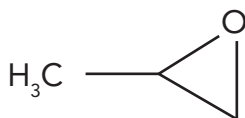
El óxido de propileno es un líquido volátil e incoloro, con olor etéreo. Es muy soluble en agua, etanol y etil éter. Comercialmente se encuentra en forma de dos isómeros ópticos, como una mezcla racémica.

Factor de conversión: 1 ppm = 2,4 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa) 1 mg/m³ = 0,41 ppm

Peso molecular: 58,08

Fórmula molecular: C₃H₆O

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua:	400 g/l a 20°C
Punto de fusión:	-112°C
Punto de ebullición:	34°C
Presión de vapor:	59 kPa a 20°C
Densidad:	0,83 g/cm ³ a 20°C
Punto de inflamación:	- 37°C
Límite de explosividad:	1,9% – 36,3% (concentración en aire)
Log P_{ow}:	0,03

USOS MÁS FRECUENTES

El óxido de propileno (OP) está entre los 50 productos químicos de más volumen de producción en el mundo. La mayor parte del OP producido se convierte en derivados, por lo tanto, la relevancia de la exposición laboral se limita a la industria química.

Se utiliza principalmente como producto intermedio para la producción de polioles de poliéteres, glicoles de propileno y éteres de propilenglicol. Polioles de poliéteres en manufactura de espumas de poliuretano flexibles o rígidas. Glicoles de propileno en materias primas para resinas no saturadas de poliéster, humectantes en productos farmacéuticos, cosméticos y alimentos, fluidos de transferencia de calor, anticongelantes y desincrustadores de hielo para aviones. Éteres de propilenglicol en solventes y agentes de acoplamiento en pinturas y en la producción de recubrimientos, tintas, resinas y limpiadores.

En combinación con óxido de etileno, el OP puede copolimerizar en bloque, obteniéndose tensioactivos no iónicos útiles en detergentes y emulgentes.

También, se usa para esterilizar una variedad de materiales que van desde instrumentos médicos de plástico hasta productos alimenticios.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El OP es una sustancia débilmente electrofílica que reacciona con los centros nucleofílicos de las macromoléculas. Introduce un grupo hidroxipropilo en los centros nucleófilos de proteínas, bases nitrogenadas y ADN. Forma aductos con histidina y con valina de la hemoglobina, estos dos aductos se utilizan para medir la dosis interna. Estudios *in vitro* mostraron que el poder alquilante del OP es cuatro veces menor que el óxido de etileno (Pauwels, W. & Veulemans, H., 1998).

Toxicocinética

Datos en humanos

No hay datos de absorción y distribución del OP en humanos.

Aunque hay estudios de reactividad enantioselectiva de los dos isómeros, los ensayos se realizaron con la mezcla racémica que es la que se utiliza en la industria.

En estudios *in vitro* con sangre humana la vida media del OP fue de 13,6 h, unas cuatro veces mayor que la del óxido de etileno (SCOEL, 2010).

El OP, igual que el óxido de etileno, es un sustrato de la glutatión S-transferasa. Estudios *in vitro* muestran que se metaboliza como el óxido de etileno a través de dos vías: conjugación con glutatión e hidrólisis a 1,2-propanodiol, que luego se convierte en ácido láctico y ácido pirúvico (IARC, 1994).

Datos en animales

En ratas expuestas por vía inhalatoria hay una gran absorción, se metaboliza ampliamente y la eliminación es rápida.

En estudios con ratas Fischer 344/N, expuestas a 14 ppm de OP durante 60 minutos, la concentración en sangre aumentaba durante los primeros 10 minutos, hasta alcanzar un máximo de 3 ng/g de sangre, (Maples & Dahl, 1993).

Toxicidad aguda

Datos en humanos

Hay datos de irritación en la piel y los ojos y en algunos casos dermatitis de

contacto después de un contacto directo con OP (DFG, 1993).

Datos en animales

La toxicidad aguda del OP es inferior a la del óxido de etileno, entre la mitad y un tercio. En estudios con ratas sobrevivían después de una exposición a 4.000 ppm durante 0,5 h, a 2.000 ppm durante 2 h y a 1.000 ppm durante 7 h (DFG 1993).

Toxicidad crónica

Datos en humanos (inhalación)

Czene *et al.*, (2002) realizaron un estudio con ocho trabajadores expuestos repetidamente a concentraciones de OP entre 0,9 y 6,9 ppm, estuvieron presentes en las áreas de mayor exposición (3,7 a 6,9 ppm) durante 1-1,5 h por día. Se estudió también 8 trabajadores control, no expuestos, se comprobó la relación entre los niveles de exposición y la formación de aductos en hemoglobina y ADN: hidroxipropilvalina (OHPrVal) y 1-2-hydroxipropiladenina, también se estudió el intercambio de cromátidas hermanas. Los niveles de aductos medidos fueron significativamente mayores en los trabajadores expuestos. El valor medio de HOPrVal fue 2,69 ($\pm 1,52$) nmol/g de hemoglobina y en los controles oscilaron entre 0,005 y 0,008 nmol/g de hemoglobina. El intercambio de cromátidas hermanas, fue ligeramente superior en los expuestos, la frecuencia promedio fue 3,7/célula en trabajadores expuestos y 2,0/célula en controles.

Boogaard *et al.*, (1999), en estudios con trabajadores expuestos a óxido de etileno y a OP, encontraron una buena relación entre los niveles de exposición a concentraciones bajas y los niveles medidos de aductos de hemoglobina (N-2-hidroxietil-valina y N-3-hidroxipropil-valina).

También, se realizaron programas de control biológico en la industria química europea, mediante la detección del aducto de hemoglobina, hidroxipropil valina. A partir de los datos obtenidos, para una exposición de 8 h a 1 ppm de OP, dedujeron un valor de 1,3 nmol de OHPVal/g de Hb.

Datos en animales

En roedores a concentraciones altas de OP se produce inflamación de la mucosa nasal, y a concentraciones de 300 ppm o superiores provoca cáncer nasal. Lee *et al.*, (2005) observaron que había disminución de glutatión en los tejidos de ratas Fischer 344/N. Para ver si la depleción del glutatión era relevante en la inflamación y los tumores nasales se estudió en ratas macho Fischer 344/N, expuestas a concentraciones de 0, 5, 25, 50, 300 y 500 ppm de OP, 6h/día, 5 días/semana y durante 20 días. Los niveles medidos en la mucosa nasal fueron 90%, 70%, 50%, 30% y 30%, respecto a los valores de control. Esta disminución se considera un paso crítico para la carcinogenicidad nasal en ratas, debido a que se produce una prolifera-

ción celular en el epitelio nasal. La alteración continua de los niveles de glutatión por las exposiciones repetidas a altas concentraciones, conduce a una respuesta inflamatoria y una proliferación celular, considerados los dos como pasos críticos en la aparición del tumor.

En un experimento con ratas hembra jóvenes se administraron mediante sonda un total de 18 dosis orales de 0,1, 0,2 y 0,3 g/kg/día de OP en aceite, 3 días/semana. A las dosis bajas no se observaron efectos, pero a la dosis más alta hubo pérdida de peso corporal, irritación de la mucosa gástrica y daños leves hepáticos (SCOEL, 2010).

En otro estudio se expuso a ratas macho Fisher 344 a 0, 10, 20, 50, 150 y 525 ppm de OP vapor durante hasta cuatro semanas, seguido de un periodo de recuperación de hasta cuatro semanas, (Eldridge *et al.*, 1995). Se vio que la hiperplasia en el epitelio respiratorio, la degeneración del epitelio olfatorio y la proliferación celular en ambas zonas eran dependientes de la dosis y del tiempo. Estos efectos eran reversibles al cesar la exposición. Obtuvieron un NOAEL de 50 ppm.

Genotoxicidad

El OP es un agente genotóxico, capaz de reaccionar con el ADN y producir lesiones en el material genético.

En roedores provoca tumores en la vía de entrada a exposiciones altas. La ex-

posición a largo plazo de roedores al OP induce inflamación, hiperplasia de células respiratorias y tumores nasales en concentraciones ≥ 300 ppm, que se relaciona con la carcinogénesis del OP (Ríos-Blanco *et al.*, 2003).

Albertini y Sweeney (2007) publicaron una revisión exhaustiva de los estudios disponibles *in vitro* e *in vivo*; así como de los estudios de exposición en humanos, también incluyen los resultados de los biomarcadores. A partir de los datos revisados, aunque el OP es genotóxico, es un mutágeno reactivo con el ADN débil. Además produce otros efectos tóxicos en la vía de entrada: depleción del glutatión con una proliferación, muerte y necrosis celular. Esta toxicidad celular puede aumentar la mutagenicidad o ser genotóxica en sí misma, no dependiendo de la reactividad del OP con el ADN. Es probable que además de la reactividad con el ADN sea necesaria la toxicidad celular asociada al OP.

Estudios *in vitro*

El OP induce mutaciones y daño en el ADN de bacterias. En levaduras y hongos produjo mutaciones genéticas, en *Saccharomyces cerevisiae* indujo la conversión génica mitótica, que está asociada a daños en el genoma.

En células de mamífero *in vitro* el OP produce daño en el ADN, mutaciones génicas, intercambio de cromáticas her-

manas y aberraciones cromosómicas. En linfocitos humanos *in vitro* induce el intercambio de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas. (IARC, 1994).

El OP se une al ADN mediante enlaces covalentes, Randerath *et al.*, (1981) detectaron aductos al incubar células de timo de ternera con OP. Varios estudios muestran que el OP reacciona principalmente con el anillo cíclico del ADN, produciendo aductos de hidroxipropilo, principalmente en la posición N7G, pero también en N3A, N1A, N3C y N3T. Las lesiones en N7G no son promutagénicas, pero pueden causar sitiosapurínicos. Normalmente los sitiosapurínicos se reparan rápidamente (Albertini *et al.*, 2007).

En el estudio realizado por Ríos-Blanco *et al.*, (1997) con ratas macho, expuestas por vía inhalatoria a 500 ppm de OP, 6 h/día, 5 días/semana, durante 4 semanas, se estudió la alquilación del ADN; se midieron los niveles de N7-2hidroxipropil guanina (7-HPG) en diferentes tejidos: nasal, respiratorio, pulmón, bazo, hígado y testículos, en las ratas sacrificadas a las 7 h después de la última exposición. Para ver la persistencia de 7-HPG, otro grupo de ratas fueron sacrificadas a los 3 días. Se vio que la tasa de disminución de 7-HPG era comparable en los valores al medir a los 3 días en todos los tejidos. Los valores más altos se obtuvieron en el tejido na-

sal. Estos estudios demostraron que el ADN del tejido nasal muestra una alquilación mayor que en el hígado, tejido que no presenta una respuesta carcinogénica experimentalmente.

En ratas expuestas a OP se midió también el nivel de N-HPVal, N-(2-hidroxi-propilvalina), en hemoglobina y en otros tejidos. En ratas expuestas durante 20 días (6 h/día, 5 días/semana) se midieron los niveles de N-HPVal, el mayor número de aductos de ADN se encontró en el tejido respiratorio nasal, seguido por el pulmón y luego el hígado. Lee *et al.*, (2005).

Estudios *in vivo*

Hay poca información sobre genotoxicidad en estudios *in vivo*.

Datos en humanos

En trabajadores expuestos a OP durante más de 20 años, Thiess *et al.*, (1981) encontraron un aumento de aberraciones cromosómicas en leucocitos circulantes, pero también habían estado expuestos a otros epóxidos, esencialmente óxido de etileno, por lo que la causa no se pudo atribuir de forma inequívoca.

Datos en animales

En estudios con animales los efectos mutagénicos se han encontrado solo a niveles altos. Los resultados obtenidos fueron negativos después de la administración oral a ratones macho dosis

de OP de 50 a 250 mg/kg/día durante 14 días. (IARC, 1994).

Carcinogenicidad

Es previsible que el OP sea carcinógeno en humanos basándose en la suficiente evidencia de la carcinogenicidad observada en estudios con animales.

La carcinogenicidad del OP no se ha demostrado en humanos, pero sí se ha evidenciado en animales de experimentación. El OP induce tumores en roedores a altas concentraciones y están ligados a la vía de entrada. Al administrar en ratas OP mediante sonda oral, se producían tumores en el estómago. En ratones y ratas, expuestas por vía inhalatoria, se desarrollaban hemangiomas y hemangiosarcomas en la cavidad nasal y algunos tumores malignos en el epitelio nasal. En administración subcutánea se produjeron sarcomas locales en ratones.

Albertini & Sweeney (2007) al revisar la toxicidad del OP concluyeron que hay evidencia de que el OP es genotóxico, pero que su potencia como mutágeno reactivo con el ADN es débil. La toxicidad en el tejido diana, principalmente, la disminución de glutatión, dependiente de la concentración, la proliferación celular, muerte celular y la necrosis en el tejido nasal son efectos que se producen en el mismo tejido que los tumores. Esta toxicidad celular puede producir efectos que aumenten

la mutagenicidad reactiva en el ADN o ser genotóxica por sí misma. Parece que la reactividad del OP con el ADN es un requisito, sin embargo, se considera que no es suficiente para inducir el cáncer y que se necesita una toxicidad tisular asociada.

Datos en humanos

En varios estudios de cohorte con trabajadores expuestos a OP, no se pudo llegar a ninguna conclusión en cuanto al riesgo de cáncer por OP (IARC. 1994).

Datos en animales

Exposición a OP produjo tumores en diferentes tejidos y por vías de exposición diferentes. El documento (IARC, 1994) recoge varios estudios experimentales de carcinogenicidad.

En un estudio con ratones, (Dunkelberg, 1981), administraron por vía subcutánea 0,1, 0,3, 1,0 y 2,5 mg/muestra de OP en tricapilina, una vez por semana, durante 95 semanas. La incidencia de sarcomas en el lugar de inyección fue, respectivamente: 3:100, 2:100, 12:100 y 15:100. En los ratones control la incidencia fue de 4/200. No se encontró aumento en la incidencia de tumores en otros sitios.

Dunkelberg, (1982) llevo a cabo un estudio con ratas Sprague-Dawley hembra, a las que administró mediante intubación gástrica OP: 0, 15 y 60 mg/kg, dos veces por semana, durante casi tres

años. Observó un aumento dependiente de la dosis de la incidencia de tumores en el estómago, principalmente en las células escamosas. No se encontraron tumores en sitios alejados al punto de administración.

Por vía inhalatoria se produjeron tumores benignos y malignos en los vasos sanguíneos de la cavidad nasal de ratones de ambos sexos. Tumores benignos en la cavidad nasal de ratas de ambos sexos, y en ratas macho tumores benignos en las glándulas suprarrenales y en la cavidad abdominal. (NTP, 1985).

Se realizaron estudios con ratas F344/N y ratones B6C3F1, machos y hembras, expuestos a 0, 200 y 400 ppm de OP, 6 h/día, 5 días/semana y durante 103 semanas. En las ratas macho y hembra expuestas al OP a 400 ppm se produjo un aumento de la incidencia de adenomas papilares en los cornetes nasales. En el estudio con grupos de 50 ratones macho y 50 ratones hembra N6C3F1 de 7-9 semanas de edad, expuestas a 0, 200 y 400 ppm de OP, 6 h/día, 5 días/semana y durante 103 semanas, sobrevivieron hasta el final del estudio 42/50, 34/50 y 29/50 respectivamente. Se produjo un carcinoma en células escamosas y un papiloma en la cavidad nasal en dos ratones macho a la dosis más alta. Dos ratones hembra a la dosis más alta desarrollaron adenocarcinoma en la cavidad nasal. Las incidencias combinadas de hemangiomas y hemangio-

sarcomas en la cavidad nasal fue 10/50 en machos y 5/50 en hembras; en dosis de 200 ppm y en ratones control no se produjo ningún caso. El OP causó inflamación del epitelio respiratorio en los cornetes nasales. Se observó metaplasia escamosa en un macho a 200 ppm y en dos ratones hembra a 400 ppm. (NTP, 1985).

Otro estudio (Kuper *et al.*, 1988) con ratas Wistar, 100 machos y 100 hembras, expuestas a 0, 30, 100 y 300 ppm de OP, 6 h/día, 5 días/semana y durante 24 meses, observaron las lesiones producidas a los 12, 18, 24 y 28 meses. La incidencia de tumores en las glándulas mamarias fue significativamente mayor en las hembras expuestas a 300 ppm. El OP también aumentó la incidencia de hiperplasia en la mucosa nasal, se encontraron tres tumores malignos en la cavidad nasal de los machos. Cuatro machos del grupo de dosis alta tenían un carcinoma en aparato respiratorio. A 30 ppm la incidencia fue "leve", considerándose como un LOAEL.

RECOMENDACIÓN

Al igual que el óxido de etileno, el OP es un agente alquilante, el poder alquilante del OP es menor que el del óxido de etileno.

A diferencia del óxido de etileno, la toxicidad y genotoxicidad del OP se produce principalmente en el lugar de en-

trada en el organismo. En exposiciones por vía inhalatoria es el epitelio nasal el órgano diana.

Para el establecimiento del valor límite el efecto principal considerado es su carcinogenicidad local, en concreto en el epitelio nasal. Este efecto está confirmado en ratas y ratones, aunque, en humanos no hay evidencia. La potencia carcinogénica en animales de experimentación es débil. En ratones los tumores se observaron a concentraciones altas de 400 ppm, y en ratas a partir de 300 ppm.

Hay varios estudios, en animales de experimentación, a partir de los cuales se puede considerar que aparte de la genotoxicidad hay otros factores decisivos en la carcinogénesis nasal. La depleción de glutatión que se produce en la mucosa nasal es importante, el glutatión es una enzima con efecto antioxidante y desintoxicante.

Eldridge *et al.*, (1995) en un estudio con ratas determinaron un NOAEL de 50 ppm para los cambios citotóxicos y proliferativos en el epitelio nasal. En otro estudio, también con ratas, Kuper *et al.*, (1988) consideraron para los cambios degenerativos y la hiperplasia del epitelio nasal un LOAEL de 30 ppm.

Para el establecimiento del valor límite se valoraron los cambios en el epitelio nasal. Teniendo en cuenta el LOAEL de 30 ppm obtenido por Kuper *et al.*, (1988) para cambios degenerativos e hiperplasia del epi-

telio nasal y que la disminución de glutatión en el tejido nasal de ratas es mínimo a 5 ppm (Lee *et al.*, 2005), debe establecerse un valor límite por debajo de 5 ppm. Como el epitelio nasal de roedores es más susceptible a la irritación y la carcinogenicidad por irritación que el de los humanos, no es necesario aplicar una corrección inter especies. Se han considerado también los resultados de Czene *et al.*, (2002) de que en trabajadores expuestos por debajo de 2 ppm no se observaron intercambio de cromátidas hermanas. Se recomienda un VLA-ED[®] de 1 ppm que deriva de los estudios en animales y los resultados observa-

dos en trabajadores con el fin de proteger la lesión del epitelio nasal y el posible efecto carcinogénico local en el epitelio nasal.

La Directiva (UE) 2017/2398 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo, establece un valor límite de exposición diaria para el OP de 1 ppm, en base a que es posible determinar un nivel de exposición por debajo del cual no cabe esperar que ese agente carcinógeno produzca efectos adversos.

A los niveles recomendados no hay dificultad para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2001). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the TLV's and BEI's. Propylene oxide.

Albertini, R.J. & Sweeney, L.M. (2007) Propylene oxide: genotoxicity profile of a rodent nasal carcinogen. *Crit. Rev. Toxicol.*, 37, 489-520.

Boogaard, P.J. *et al.*, (1999). Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of haemoglobin adducts: correlations between airborne exposure

and adduct levels. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72: 142-150.

Czene, *et al.*, (2002) Analysis of DNA and hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in a human population occupationally exposed to propylene oxide: a pilot study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11: 315-318.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 1, 2-propylene oxide. 1993.

<https://doi.org/10.1002/3527600418>

Dunkelberg, H. (1981) Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. I. Carcinogenicity of ethylene oxide in comparison with 1,2-propylene oxide after subcutaneous administration in mice. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg B*, 174, 383-404.

Dunkelberg, H. (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br. J. Cancer*, 46, 924-933.

Eldridge, S.R., Bogdanffy, M.S., Jokinen, M.P. & Andrews, L.S. (1995) Effects of propylene oxide on nasal epithelial cell proliferation in F344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27: 25-32.

IARC. Propylene oxide. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 60, Lyon, pp. 191-199. 1994.

Khan MD, Klein D, Mossbrugger I, Oesterle D, Csanády GA, Quintanilla-Martinez L, Filser JG. Is propylene oxide induced cell proliferation in rat nasal epithelium mediated by a severe depletion of water-soluble non-protein thiol? *Toxicol Lett* 185: 203-210. 2009.

Kuper, C.F., *et al.*, (1988) Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. *Food chem. Toxicol.*, 26, 159-167.

Lee, M.S. *et al.*, (2005). Propylene oxide in blood and soluble nonprotein thiols in nasal mucosa and other tissues of

male Fischer 344/N rats exposed to propylene oxide vapors – relevance of glutathione depletion for propylene oxide-induced rat nasal tumors. *Toxicol. Sci.*, 83: 177-189.

Maples, K.R. & Dahl, A.R. (1993). Levels of epoxides in blood during inhalation of alkenes and alkene oxides. *Inhal. Toxicol.*, 5, 43-54.

National Toxicology Program. (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of propylene oxide in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies).

NTP 1985 Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide (CAS No. 75-56-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Technical Report Series No. 267. NIH Publication No. 85-2527. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. 172 pp.

Pauwels, W. & Veulemans, H. (1998). Comparison of ethylene, propylene and styrene-7,8-oxide in vitro adduct formation on the N-terminal valine in human haemoglobin and on N-7-guanine in human DNA. *Mutat. Res.* 418: 21-33.

Randerath, K., *et al.*, (1981) 32P-Labeling test for DNA damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 6126-6129.

Ríos-Blanco, M.N., Plna, K., Faller, T., Kessler, W., Håkansson, K., Kreuzer, P.E., Ranasinghe, A., Filser, J.G., Segerbäck, D., Swenberg, J.A. (1997) Propylene oxide: mutagenesis, carcinogenesis and molecular dose. *Mutation Res.* 380: 179-197.

Ríos-Blanco, M.N. *et al.*, (2003). Effects of propylene oxide exposure on rat nasal respiratory cell proliferation. *Toxicol. Sci.* 75: 279-288.

SCOEL (2010). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for propylene oxide.

Thiess, A.M., Schwegler, H., Fleig, I. & Stocker, W.G. (1981a) Mutagenicity study of workers exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and derivatives. *J. Occup. Med.*, 23, 343-347.