

NTP 584: Evaluación de la exposición a anilina: control ambiental y biológico

Evaluation de l'exposition á l'aniline: Surveillance de l'environnement et biologique
Aniline exposure assessment: Environmental and biological monitoring

Vigencia	Actualizada por NTP	Observaciones	
Válida			
ANÁLISIS			
Criterios legales		Criterios técnicos	
Derogados:	Vigentes:	Desfasados:	Operativos: SI

Redactores:

Pablo Tomás García
Licenciado en Ciencias Químicas

Jordi Obiols Quinto
Licenciado en Ciencias Biológicas y Farmacia

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

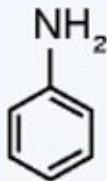
En la presente Nota Técnica de Prevención se exponen los procedimientos para llevar a cabo la evaluación de la exposición laboral a la anilina. En este sentido, el control ambiental y biológico constituyen dos herramientas fundamentales para valorar el riesgo para la salud de los trabajadores expuestos a este agente químico. Debido a la significación de la absorción dérmica que presenta esta sustancia, el control biológico adquiere una especial relevancia puesto que representa la mejor técnica para cuantificar y valorar la exposición interna.

Introducción

La anilina es una amina aromática que se utiliza como materia prima en la industria química para la síntesis orgánica de numerosos productos como tintes y colorantes, isocianatos, productos fitosanitarios (herbicidas y fungicidas), farmacéuticos, explosivos o de química fina. Esta sustancia también se usa en la industria de los polímeros para la fabricación de intermedios en la síntesis de los poliuretanos, así como en la industria del caucho como antioxidante y acelerador de vulcanización. Además, la anilina se emplea como disolvente en la elaboración de perfumes, barnices y resinas. En el ambiente laboral se halla principalmente en estado vapor.

La anilina es un líquido aceitoso e incoloro a temperatura ambiente que tiende a oscurecer con la exposición al aire o la luz. En condiciones de presión y temperatura normales es un producto estable, altamente soluble en agua y miscible con la mayoría de los disolventes orgánicos. Algunas de sus propiedades fisicoquímicas se describen en la tabla 1.

TABLA 1
Propiedades fisicoquímicas de la anilina

ANILINA	CAS: 62-53-3
Sinónimos: Bencenamina; Fenilamina; Aminobenceno	FÓRMULA: C ₆ H ₇ N
Peso molecular: 93,13	
Presión de vapor a 25°C: 0,48 mmHg	
Punto de ebullición (760 mmHg): 184,13°C	
Punto de fusión: -6,3°C	
Densidad relativa (agua=1): 1,022 a 20°C	
Densidad de vapor relativa (aire=1): 3,22	

Metabolismo y toxicocinética

La absorción de la anilina por vía dérmica es cuantitativamente la más importante en el trabajo. Así, es rápidamente absorbida a través de la piel tanto en forma líquida como vapor. Se estima que de la cantidad total que un trabajador absorbe en el ambiente laboral, únicamente un 25% se produce por la vía inhalatoria (con una retención pulmonar del 90%), mientras que un 25% penetra a través de la piel por contacto con el vapor, y el restante 50% se debe a la penetración percutánea por contacto directo con la anilina líquida. El

aumento de la temperatura y humedad favorecen el grado de absorción dérmica de este agente químico. En cualquier caso, debido a un fenómeno de saturación del estrato córneo, la penetración dérmica disminuye con el tiempo de exposición. La absorción gastrointestinal es accidental, si bien una pequeña fracción puede provenir de la vía inhalatoria por movimiento ciliar.

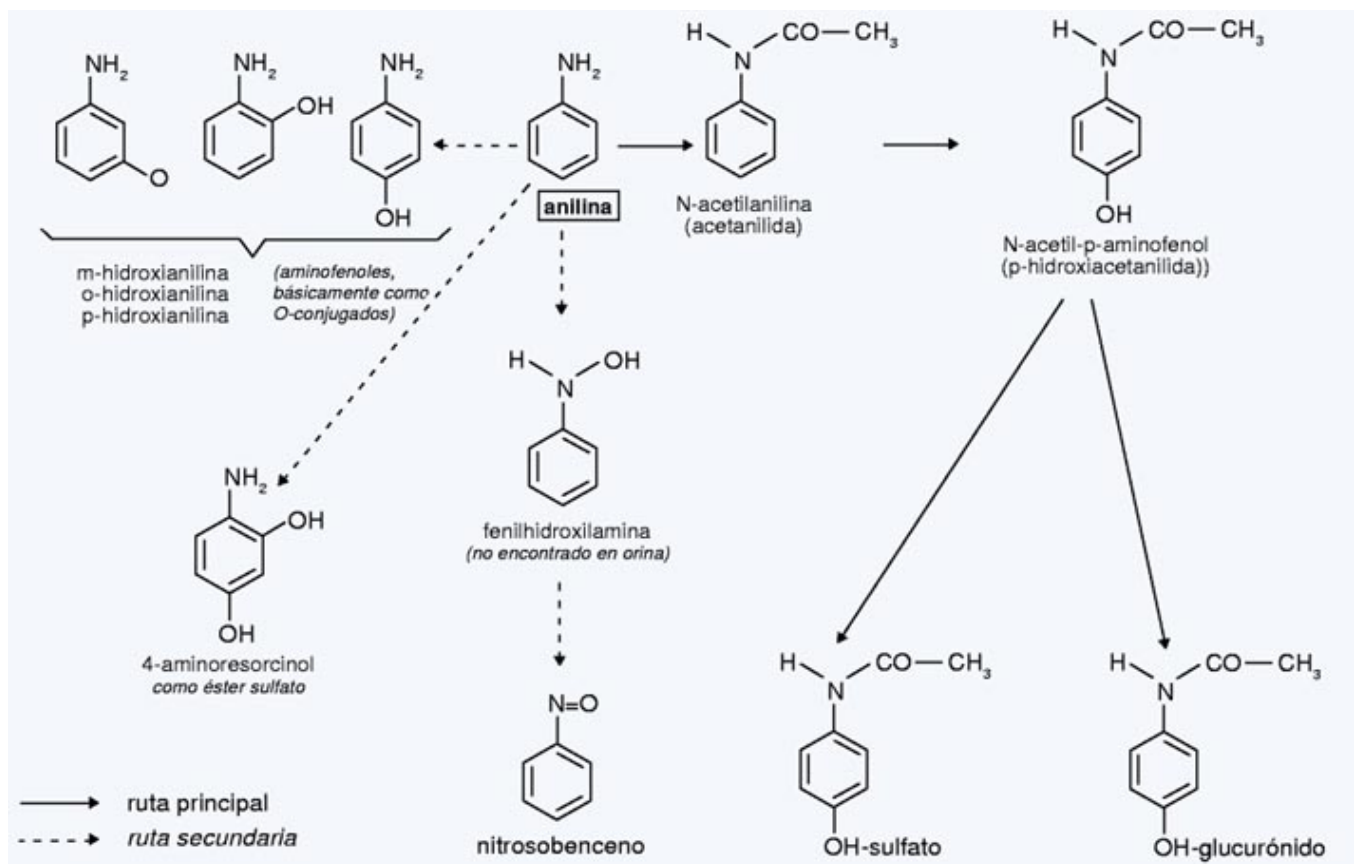
La biotransformación de la anilina y de las aminas aromáticas, en general, es compleja debido a la diversidad de reacciones que estos compuestos pueden experimentar en el organismo. El metabolismo de la anilina tiene lugar inicialmente en el hígado, donde se produce la hidroxilación del anillo aromático con la subsiguiente formación de conjugados sulfato y glucurónico. Así, el metabolito mayoritario en el hombre es el p-aminofenol, que es excretado por la orina (en especies animales se ha observado la hidroxilación en las posiciones orto y meta). Además, las enzimas del hígado también catalizan la N-oxidación de la anilina generando fenilhidroxilamina que, transportada por los eritrocitos, se oxida a nitrosobenceno con formación de la metahemoglobina, que es incapaz de fijar y transportar el oxígeno.

La toxicidad de la anilina se explica por la capacidad del nitrosobenceno para formar aductos (uniones covalentes) con las proteínas de los eritrocitos, dañándolos gravemente. Así, la fenilhidroxilamina y el nitrosobenceno juegan un papel muy importante en el mecanismo de acción tóxica de la anilina. Por tanto, la formación de metahemoglobina se considera como un indicador del potencial tóxico en la exposición al agente químico.

La eliminación tiene lugar casi exclusivamente a través del metabolismo puesto que sólo una pequeña fracción de la cantidad de anilina que penetra en el organismo, se elimina sin transformar por orina y aire exhalado. De este modo, el 30% de la cantidad absorbida se excreta por la orina como p-aminofenol; el 70% restante corresponde a la fracción transformada por N-oxidación, generando aductos con proteínas eritrocitarias, y al excretado como otros fenoles. La eliminación de p-aminofenol tras inhalación y exposición dérmica es la misma. Sin embargo, la relación lineal entre los niveles de exposición ambiental a anilina y la excreción urinaria del p-aminofenol desaparece cuando las exposiciones son elevadas, pues la eliminación se ve incrementada.

Estudios más a fondo demuestran que la transformación metabólica de la anilina puede ser más compleja que la explicada, puesto que la principal ruta metabólica hallada en diversas especies animales in vivo y en preparaciones celulares hepáticas in vitro no se corresponde con una simple hidroxilación a p-aminofenol sino que tiene lugar una N-acetilación, generándose N-acetil-anilina que, posteriormente, se oxida a N-acetil-p-aminofenol. Esta acetilación representa una ruta de detoxificación que permite la aceleración de la eliminación renal de este agente químico disminuyendo, por tanto, su toxicidad. Esta ruta metabólica más compleja de la anilina en el hígado y eritrocito se muestra en la figura 1.

FIGURA 1
La transformación metabólica de la anilina.



Efectos sobre la salud

La anilina posee capacidad de inducir la formación de metahemoglobina en la sangre, es decir, la transformación de la hemoglobina a su forma oxidada, donde el hierro pasa del estado ferroso (+2) al férrico (+3). La metahemoglobina es fisiológicamente incapaz de transportar oxígeno a los tejidos a través de la sangre. Por esta razón la exposición a elevadas concentraciones de anilina (intoxicación aguda) puede provocar cianosis y, en casos extremos, la muerte del trabajador por anoxia. La cianosis se manifiesta como una coloración azulada más o menos extensa en labios, nariz, orejas y uñas.

Niveles superiores al 70% de metahemoglobina en la hemoglobina total son, habitualmente, letales en el hombre; si bien con tan solo 1,5 g /100 ml es suficiente para observar síntomas como dolor de cabeza, náuseas o taquicardia. Además, la exposición a anilina puede generar un tipo de inclusión en los eritrocitos denominada cuerpos de Heinz, debida a la desnaturalización de la hemoglobina por la acción tóxica de los metabolitos fenilhidroxilamina y aminofenol.

La exposición crónica puede producir trastornos del sistema nervioso central, anemia y debilidad general, apareciendo los síntomas clínicos cuando los niveles de metahemoglobina son superiores al 10%. Puede existir un incremento de la sensibilidad a la anilina en personas genéticamente predispuestas. La exposición a largo plazo también puede originar lesiones cutáneas como dermatitis de tipo eczematoso. Además, el consumo de alcohol puede incrementar la toxicidad de la anilina y sus metabolitos. En experimentación animal, se han demostrado daños sistémicos tanto en el bazo como en las funciones hepática y renal. En cuanto a los efectos de la anilina sobre la reproducción, los experimentos en animales revelan efectos adversos para la progeñie únicamente tras la administración de dosis que ya son tóxicas para la madre.

Los estudios de genotoxicidad para este agente químico no muestran resultados concluyentes; sin embargo, se ha demostrado que la anilina provoca cáncer en animales de experimentación expuestos a dosis elevadas durante un tiempo prolongado. Además, se han detectado casos de cáncer de vejiga urinaria en población expuesta laboralmente en determinadas actividades como la industria de los colorantes, si bien parece ser que estos casos se pueden asociar a otros agentes químicos reconocidos como carcinógenos para el hombre, que se hallan presentes en estos ambientes laborales. En este sentido, los datos epidemiológicos confirman que en los trabajadores expuestos únicamente a la anilina no se observa ningún incremento significativo de los casos de cáncer.

4. Clasificación y valores límite

Según el Real Decreto 363/1995 por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, la anilina está clasificada como una sustancia tóxica (T), peligrosa para el medio ambiente (N) y tiene asociadas las frases R 20/21/22 (nocivo por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel), R 40 (posibilidad de efectos irreversibles), R 48/23/24/25 (tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación, contacto con la piel e ingestión) y R 50 (muy tóxico para los organismos acuáticos). En cuanto al potencial carcinogénico, la Unión Europea clasifica a la anilina en la categoría 3; es decir, una sustancia cuyos posibles efectos carcinogénicos en el hombre son preocupantes pero de la que no se dispone información suficiente para realizar una evaluación satisfactoria. Existen algunas pruebas, ya mencionadas, procedentes de estudios con animales, pero insuficientes para incluirla en la segunda categoría.

En el documento Límites de Exposición Profesional (LEP) para Agentes Químicos en España 2001-2002 se asigna a la anilina un valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED), es decir, un valor promedio máximo permisible para una jornada laboral de 8 horas. Asimismo, se asignan dos valores límite biológicos (VLB) con sus indicadores biológicos respectivos; el primero se corresponde con la concentración urinaria de un metabolito de este agente químico, mientras que el segundo es un indicador de efecto pues refleja la variación de un parámetro bioquímico. En las tablas 2 y 3 se presentan los valores límite ambientales y biológicos para la anilina, establecidos por distintos organismos para el control ambiental y biológico, respectivamente.

En dichas tablas se observa la coincidencia de criterios por lo que respecta al valor límite ambiental para este agente químico. Sin embargo, en cuanto a los límites biológicos, la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) recomienda el control biológico de la anilina libre en orina recogida al final del turno, así como la determinación en sangre, tomada al final del turno, de la anilina liberada por el conjugado anilina-hemoglobina. Estos valores alemanes presentan ciertos inconvenientes puesto que se basan en experimentación animal y la concentración de los conjugados anilina-hemoglobina es variable, dependiendo de la población. Además, no existe un método analítico sencillo para su determinación.

TABLA 2
Valores límite ambientales (8 horas, 5 días semana)

	ppm	mg/m ³	Notas
INSHT (VLA-ED)	2	7,7	Vía dérmica, VLB
ACGIH (TLV-TWA)	2	-	Skin, A3, BEI
DFG (MAK)	2	7,7	H, 3B

INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

VLA-ED: Valor Límite Ambiental-Exposición Diaria.

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

TLV-TWA: Thershold Limit Value-Time Weighted Average.

DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft.

MAK: Maximale Arbeitsplatzkonzentration.

Skin - H : Riesgo de absorción dérmica.

A3 - 3B: Clasificación en cuanto a su carcinogenicidad.

TABLA 3
Valores límite biológicos

	p-Aminofenol total en orina (final de la jornada laboral)	Metahemoglobina en sangre (final de la jornada laboral)
INSHT (VLB)	50 mg/g creatinina	1,5 % en hemoglobina total
ACGIH (BEI)	50 mg/g creatinina	1,5 % en hemoglobina total
	Anilina libre en orina	Anilina liberada del conjugado anilina-hemoglobina en sangre
DFG (BAT)	1 mg/l	100 •g/l

VLB: Valor Límite Biológico.

BEI: Biological Exposure Index.

BAT: Biologischer Arbeitstoleranzwerte

Control ambiental de la exposición

Cabe destacar que para este agente químico, el control ambiental no constituye una herramienta lo suficientemente válida por sí misma como para evaluar la exposición a la anilina de un modo preciso; la dosis interna individual depende no sólo de la inhalación de los vapores, sino también de la exposición dérmica. Por lo tanto, frente a tal eventualidad, se requiere la complementariedad del control biológico, que es la única técnica que permite tanto valorar la exposición a través de todas las vías de entrada como englobar todos los factores de variación interindividuales. De este modo, ante la duda respecto a la aceptabilidad de las prácticas higiénicas en un determinado entorno de trabajo, el control biológico se hace necesario a fin de completar la evaluación de la exposición a través del muestreo ambiental (aire).

A continuación, se describe el procedimiento para la toma de muestras y análisis de la anilina en aire. Este método NIOSH permite el análisis de diversas aminas aromáticas (anilina, o-toluidina, 2,4-xilidina, N,N-dimetil-p-toluidina, N,N-dimetilanilina) mediante la cromatografía de gases.

Método NIOSH 2002

- **Captación de la muestra**
 - Toma de muestra: tubo adsorbente de silica gel, 150 mg/ 75 mg.
 - Caudal: 0,02 a 0,2 l/min, Volumen: mínimo 5 litros y máximo 30 litros.
 - Estabilidad de la muestra: a 25°C al menos 7 días después de la captación.
- **Condiciones analíticas**
 - Técnica: cromatografía de gases (Detector de Ionización de Llama).
 - Extracción: con 1 ml de etanol 95 %, baño ultrasónicos durante 1 hora.
 - Volumen de inyección: 5 •l.
 - Gas portador: N₂ o He, 25 ml/min.
 - Columna: acero inoxidable 0,6 m x 3 mm de diámetro externo; 80/100 mallas Chromosorb 103.
 - Temperatura de la columna: 165°C.
 - Detector: FID, 245°C.
 - Límite de detección: 0,01 mg/muestra
 - Intervalo de aplicación: 5 a 60 mg/m³ para un muestreo de aire de 20 litros.

Control biológico

El control biológico, en determinadas condiciones de trabajo, puede ser la técnica más adecuada para evaluar la exposición laboral a este agente químico. Esta evaluación cuantitativa de la exposición a la anilina puede llevarse a cabo mediante la determinación de diversos indicadores de exposición o efecto, relacionados con la toxicocinética descrita. En este sentido, los indicadores que presentan mayor interés son aquellos para los que se dispone de unos valores de referencia propuestos como guía para la evaluación del riesgo potencial para la salud en la práctica de la higiene industrial y que, en España, vienen definidos por el documento del INSHT sobre Límites de Exposición Profesional (LEP) donde se recoge un listado de Valor Límites Biológicos (VLB) para diversos agentes químicos.

Así, la determinación del metabolito de p-aminofenol total en la orina recogida al final de la jornada laboral representa un indicador adecuado para valorar la exposición a la anilina. Ahora bien, se trata de un análisis inespecífico, pues existen otras aminas aromáticas que pueden ser metabolizadas también a p-aminofenol.

La determinación de la metahemoglobina en sangre representa un indicador de efecto que se utiliza como prueba de selección no específica. Las concentraciones de metahemoglobina no indican cuantitativamente el grado de exposición pero sí advierten del potencial tóxico del agente químico. Para niveles de exposición dentro de los valores límites ambientales, la metahemoglobina debe permanecer por debajo del 1,5%.

Existen otros indicadores biológicos que también pueden contribuir a la evaluación de la exposición laboral a anilina, pero para los que no se dispone de valor LEP VLB. Así, la excreción de p-aminofenol en orina recogida durante 24 horas suministra información más fiable sobre la exposición que las muestras tomadas al final del turno. Sin embargo, no se usa como indicador de exposición debido a las dificultades prácticas asociadas a la recogida de muestras. Por otro lado, existe la posibilidad de determinar amino derivados diazobles en orina para evaluar la exposición a anilina, aunque no es recomendable debido a la poca especificidad del método y la

complejidad del procedimiento analítico. Por último, los indicadores biológicos recomendados en la lista de valores BAT de la DFG presentan ciertos inconvenientes como ya se ha explicado en el apartado 4.

A continuación, se describen los dos indicadores que llevan asociado VLB.

Concentración de p-aminofenol total en orina

La formación y eliminación del p-aminofenol son rápidas, alcanzando un 89% de excreción sobre la exposición diaria de tal modo que el nivel máximo de eliminación se alcanza poco después de concluir la exposición. La cinética de eliminación parece ser bifásica, con unas vidas medias respectivas de 3 y 10 horas, siendo independiente tanto de la vía de absorción (inhalatoria, dérmica) como de la forma de administración experimental de la anilina (vapor, disolución, líquido). Sin embargo, se ha demostrado que no existe linealidad en la relación entre la concentración de la exposición a anilina y el grado de excreción de p-aminofenol, tratándose de una función compleja.

La anilina forma parte de muchos productos industriales como tintes, medicamentos, herbicidas y pesticidas con lo que la posibilidad de exposición a consecuencia de su uso doméstico debe ser tenida en cuenta. Existen dos factores principales que pueden alterar notablemente la correlación entre la concentración de anilina en el ambiente laboral y la excreción del p-aminofenol: la magnitud de la absorción dérmica, que depende de la temperatura, humedad, higiene personal y hábitos del trabajador; y, por otro lado, la eficacia del metabolismo de la anilina, que varía entre individuos por diferentes causas, entre las que cabe destacar el consumo de alcohol y la presencia de otros xenobióticos. Además, el método analítico utilizado influye en el resultado final de la determinación de la concentración de p-aminofenol en orina, especialmente en trabajadores expuestos a concentraciones bajas de anilina, debido a la influencia de los compuestos fenólicos endógenos.

Entre los métodos de análisis propuestos en la bibliografía para la cuantificación del p-aminofenol total en orina destaca el método colorimétrico, basado en la reacción del indofenol. Los límites biológicos se han establecido basándose en la utilización de este método analítico que de forma sucinta se comenta a continuación.

- *Toma de muestras*

Las muestras de orina se deben recoger al final de la jornada laboral o bien 2 horas después de concluir la exposición, siendo crítico el momento del muestreo. El contacto con otras sustancias que se metabolizan a p-aminofenol debe evitarse. No se precisan requisitos especiales para la conservación de las muestras.

- *Tratamiento y análisis de la muestra*

La muestra se somete a una hidrólisis ácida (etapa crítica), extracción y reacción con fenol. Esta técnica requiere una dilución sustancial de la orina de modo que el límite de detección es de 10 mg/l con una precisión de $\pm 15\%$. Con el fin de mejorar esta precisión, se recomienda una modificación del método propuesto con la utilización de l-naftol en lugar del fenol, así como extracción con n-butanol. Ambos métodos se pueden usar indistintamente pues suministran resultados compatibles.

Además, se requiere ajustar los resultados del p-aminofenol por la concentración de creatinina medida en la misma muestra, basándose en que teóricamente tanto el paminofenol como sus conjugados se excretan mediante el mismo mecanismo que la creatinina, un metabolito fisiológico que permite corregir el efecto de la dilución de la muestra, según la mayor o menor cantidad de agua eliminada en la muestra concreta. Por tanto, debido a este ajuste a la creatinina, serán rechazadas muestras muy diluidas (densidad < 1.010 g/l, creatinina $< 0,5$ g/l) y las muy concentradas (densidad > 1.030 g/l, creatinina $> 3,0$ g/l).

Metahemoglobina en sangre

Por todo lo dicho en el apartado 3, la determinación de la metahemoglobina sanguínea representa un indicador de efecto que permite evaluar la exposición en función de la alteración de este parámetro bioquímico.

La vida media de eliminación de la metahemoglobina en el eritrocito varía según el nivel alcanzado, además de la influencia que ejercen los factores fisiológicos y patológicos de cada individuo. Así, para elevados niveles de metahemoglobinemia se han hallado vidas medias biológicas entre 6 y 24 horas.

La exposición no laboral a ciertos medicamentos y productos como disolventes, conservantes, pinturas o fertilizantes puede inducir metahemoglobinemia. En los eritrocitos de individuos normales suele hallarse entre un 1 y 2% de metahemoglobina. Algunos individuos pueden ser más sensibles a los efectos de los inductores de la metahemoglobina debido a factores metabólicos, genéticos o al uso repetitivo de medicamentos. Además, los niveles basales de metahemoglobina presentes en el organismo humano pueden ocultar la exposición a otras sustancias químicas que causan ligeros incrementos de la misma. En los pacientes que sufren metahemoglobinemia congénita, debido a una deficiencia hereditaria en la metahemoglobina reductasa, se alcanzan niveles entre el 10-30 % de la hemoglobina total.

Se han descritos diversos métodos espectrofotométricos para la determinación de metahemoglobina en sangre.

- *Toma de muestras*

El momento del muestreo no es crítico, con lo que la muestra se puede tomar al final de la jornada laboral o durante la misma, empleándose heparina o EDTA como anticoagulante. Para una correcta determinación es imprescindible un transporte rápido de las muestras sanguíneas al laboratorio para su análisis (menos de una hora entre la toma de muestra y análisis) debido a la inestabilidad de la metahemoglobina en la sangre extraída. De este modo, se prefiere llevar a cabo el análisis en el propio lugar de trabajo. La metahemoglobina no se detecta en muestras de sangre transcurridas 24 horas a temperatura ambiente.

- *Análisis de la muestra*

El espectro de absorbancia de la metahemoglobina muestra un pequeño pico muy característico entre 630-635 nm. La adición de cianuros elimina este pico por conversión a la cianometahemoglobina con lo que el descenso en la absorbancia es proporcional a la concentración de metahemoglobina.

Conclusiones

Con el fin de llevar a cabo una evaluación correcta y precisa de la exposición laboral a la anilina, el control biológico, como complemento de la valoración ambiental, representa una técnica decisiva que permite establecer unas medidas de actuación y toma de decisiones en función de los resultados obtenidos, los cuales podrán ser analizados comparativamente con los valores de referencia actuales establecidos en base a los conocimientos toxicocinéticos que se disponen para este agente químico. En este sentido, la relación entre la excreción urinaria del metabolito, p-aminofenol, y el grado de exposición a la anilina ha sido estudiada en el hombre tanto en estudios controlados en laboratorio como en estudios de campo. Así, se concluye que la determinación del p-aminofenol total en orina recogida al final de la jornada laboral es un buen indicador de la exposición a anilina. El VLB fijado en 50 mg/g creatinina no se ha establecido para intoxicaciones agudas sino para la exposición crónica en el ambiente laboral, en consonancia con el criterio para establecer el Valor Límite Ambiental (VLA).

Por otro lado, la formación de metahemoglobina puede no ser la causa más importante de toxicidad en la exposición a estos agentes químicos. Por lo tanto, el análisis de la metahemoglobina no refleja el riesgo para el trabajador de manera suficientemente sensible. Sin embargo, el incremento de los niveles de metahemoglobina sugiere la necesidad de una rápida evaluación médica del trabajador y de la situación del puesto de trabajo. La población laboral con niveles de metahemoglobina superiores a los normales debe ser examinada con el fin de determinar si existen otros factores no ocupacionales que contribuyen al incremento de estos niveles.

Por tanto, el control de la metahemoglobina se recomienda como prueba de detección precoz y selección de modo que representa un método biológico rutinario para detectar una absorción excesiva de ciertos compuestos que catalizan la oxidación del hierro de la hemoglobina del estado ferroso al férrico. El Valor Límite Biológico, fijado en el 1,5% de metahemoglobina de la hemoglobina total, se establece para la detección de cambios pequeños y reversibles, no clínicos, en la concentración de metahemoglobina, con lo que no incluye la aparición de efectos independientes en otros órganos diana.

Debido a la significación de la absorción dérmica, tanto del agente químico en estado líquido como de sus vapores, es recomendable realizar controles biológicos periódicos con el fin de evaluar la exposición total a la anilina en el trabajo. Por último, conviene tener presente que, como consecuencia de trastornos congénitos, se debe contemplar la posibilidad de que algún trabajador puede tener una sensibilidad incrementada para la anilina, por lo cual el VLB no protegerá a ese individuo en particular.

Bibliografía

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS 2001 TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances, Physical Agents and Biological Exposure Indices. A.C.G.I.H., Cincinnati, Oh, U.S.A. (2001)
2. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Aniline. A.C.G.I.H., 6th edition, Cincinnati, Oh, U.S.A. (1991)
3. DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. Critical Data Evaluation for BAT and EKA Values. Volume 2. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany (1995)
4. DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT Occupational Toxicants. Critical Data evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. Volume 6. VCH Verlagsgesellschaft mbH. Weinheim, Germany (1994)
5. INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO Límites de exposición profesional para Agentes Químicos en España 2001-2002.
6. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH Manual of Analytical Methods. Aromatic, amines. NIOSH n°- 2002. N.I.O.S.H, 4th edition, Cincinnati, Oh, U.S.A. (1994)
7. INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SÉCURITÉ Cahiers de notes documentaires. Fiches toxicologiques n°- 19. Aniline.
8. LAUWERYS, R. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: Aminas aromáticas. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat i Consum (1995)
9. PARENT, X; LOSCHETTER, B. ET AL. Surveillance biologique de l'exposition à l'aniline et ses dérivés. Arch. Mal. Prof. 51, n° 3: 161-166 (1990)