

87
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS EN
LINFOCITOS DE INDIVIDUOS EXPUESTOS A LOS
CONTAMINANTES PRODUCIDOS DURANTE LA
REFINACION DEL PETROLEO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

B I O L O G A

P R E S E N T A :

S O F I A L O P E Z C R U Z

DIRECTOR DE TESIS: DRA SANDRA LUZ GOMEZ ARROYO

FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

M. en C. Virginia Abrín Batule
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
P r e s e n t e

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:
Intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos de individuos expuestos
a los contaminantes producidos durante la refinación del petróleo
realizado por Sofia López Cruz

con número de cuenta 8439220-6 pasante de la carrera de Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis Dra. Sandra Luz Gómez-Arroyo

Sandra Luz Gómez-Arroyo

Propietario

Dr. Rafael Villalobos Pietrini

Rafael Villalobos Pietrini

Propietario

M. en C. Jorge Arturo de León Rodríguez

Jorge Arturo de León Rodríguez

Suplente

M. en C. María Elena Calderón Segura

Suplente

Biól. Miguel Angel Meneses Pérez

Miguel Angel Meneses Pérez

FACULTAD DE CIENCIAS

[Firma]

[Firma]
Comité Interdepartamental de Historia
COORDINACIÓN
DE BIOLOGÍA

AL SR. REFUGIO MENDOZA Y SRA. OLIVIA CADENA de MENDOZA

Con cariño y gratitud por todo el apoyo que me
han brindado y que ha sido fundamental para alcanzar esta meta

A MIS PADRES Y HERMANOS

Con el cariño de siempre

Mi agradecimiento a la

Dra. Sandra Luz Gómez Arroyo

Por su apoyo y asesoría en la dirección y realización de esta investigación

AGRADECIMIENTOS

**A mis sinodales por su colaboración en la
revisión de este trabajo**

**Dr. Rafael Villalobos Prietini
M. en C. Jorge Arturo de León Rodríguez
M. en C. María Elena Calderón Segura
Biol. Miguel Angel Meneses Pérez**

**A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, por el otorgamiento de la beca
para la realización de esta tesis**

**Al Laboratorio de Citogenética Ambiental del Centro de Ciencias de la Atmósfera, por el
apoyo recibido durante la realización de este trabajo**

**A la familia Ojeda-Falcón
Por su valioso apoyo para escribir esta tesis**

INDICE

CONTENIDO	PAG.
Resumen	V
1. Introducción	
1.1 Antecedentes generales	1
1.2 Propiedades físicas y químicas de los hidrocarburos	12
Alcanos	13
Alquenos	15
Alquinos	16
Cicloalcanos	17
Aromáticos	19
Terpenos	20
1.3 Importancia de los hidrocarburos en la industria	21
1.4 Efectos toxicológicos causados por los hidrocarburos	26
1.5 Intercambio de cromátidas hermanas	31
1.6 Modelos propuestos para explicar la formación de ICH	34
Modelo de recombinación meiótica (Kato, 1977)	35
Modelo de replicación desviada (Shaffer, 1977)	36
Modelo de la replicación duplicadora (Ishii y Bender, 1980)	37
Modelo de replicación (Paiter, 1980)	38
1.7 Micronúcleos	40
1.8 Indices de replicación y mitótico	42
2. Area de estudio	44
3. Material y métodos	
3.1 Protocolo de trabajo de campo	47
3.2 Protocolo para intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica	

a) Cultivo de linfocitos	49
b) Cosecha de linfocitos	50
c) Tinción de laminillas	50
d) Análisis de intercambio de cromátidas hermanas al microscopio	51
e) El índice de replicación	51
f) El índice mitótico	51
3.3 Protocolo para micronúcleos en células de mucosa oral	
a) Obtención de las muestras de células de mucosa oral	52
b) Tinción de laminillas	52
3.4 Análisis estadístico de los resultados	52
4. Resultados	53
5. Discusión	55
6. Conclusiones y recomendaciones	66
7. Referencias	68
8. Tablas	
9. Figuras	
10. Anexos	

RESUMEN

Se realizó un monitoreo citogenético en un grupo de trabajadores de la refinería "Miguel Hidalgo", ubicada en los Municipios de Tula de Allende y Atlatlaquia en el Estado de Hidalgo, con el objeto de evaluar los daños a la salud que probablemente les estén causando los contaminantes producidos durante la refinación del petróleo.

Las pruebas citogenéticas aplicadas fueron la de intercambio de cromátidas hermanas (ICH) en linfocitos de sangre periférica y la de micronúcleos (MN) en células de descamación de mucosa oral.

El grupo expuesto estuvo conformado por 21 individuos (19 hombres y 2 mujeres) con promedios de 37 años de edad y una antigüedad de 12.7 años de servicio. El grupo testigo lo constituyeron 19 individuos (15 mujeres y 4 hombres), con un promedio de edad de 26.11 años.

La frecuencia de ICH del grupo expuesto fue de 6.43 ± 0.48 que al compararla estadísticamente mediante la prueba de "t" de Student a $p < 0.001$ con la frecuencia promedio de ICH del grupo testigo de 5.24 ± 0.44 dió un incremento significativo causado por la exposición a los vapores que se desprenden durante la refinación del petróleo, observándose que la edad, el consumo de cigarrillos y alcohol, no parecen tener efectos en el aumento de las frecuencias de ICH del grupo expuesto.

También fue evaluada la cinética de proliferación celular (CPC) en los grupos testigo y expuesto. Los promedios de metafases observadas para el grupo testigo fueron de 26.32, 46.84 y 26.84 de primera, segunda y tercera divisiones y para el grupo testigo se

registraron 23.86, 29.90, 46.24 de primera, segunda y tercera divisiones. Valores que al aplicar la χ^2 modificada a $p < 0.05$, fueron significativos para las metafases de segunda y tercera divisiones, observándose una aceleración en el ciclo de división celular del grupo expuesto.

Los valores obtenidos de los índices de replicación (IR) y Mitótico (IM), para el grupo testigo fueron de IR = 2.00, IM = 0.65 y para el expuesto fueron de IR = 2.22 e IM = 0.19, no fueron significativos al aplicar la "t" de Student.

Referente a micronúcleos, la frecuencia observada en el grupo expuesto fue de 0.76 ± 0.23 , que al ser comparada con la del grupo testigo de 0.27 ± 0.06 , no fue estadísticamente significativa al aplicar la prueba de "t" de Student.

1. INTRODUCCION

1.1 Antecedentes generales

Uno de los problemas actuales con los que se enfrenta la población humana es la contaminación del ambiente, que se ha agudizado por el crecimiento de las ciudades debido a la urbanización y al desarrollo industrial de las mismas. El incremento de la contaminación del aire, que contiene gran cantidad de sustancias, como resultado de la utilización inadecuada de productos químicos peligrosos (Giron-Hurtado, 1989), empleados para mejorar las condiciones de vida de la población. Muchos de estos son compuestos de efecto desconocido que constituyen un serio riesgo para la población actual y para las generaciones futuras, ya que pueden provocar alteraciones en los organismos de manera inmediata o a largo plazo.

Debido al enorme adelanto tecnológico y a las necesidades de la creciente población se han introducido alrededor de 1500 productos químicos usados en la elaboración de pesticidas, 4000 como drogas, 2500 en alimentos con valor nutricional, 3000 como conservadores de alimentos y 50 000 de consumo cotidiano (Hodgson, 1980), de éstos ya se han identificado 15 000 sustancias que son tóxicas y/o dañinas para la salud, las cuales pueden causar desde dermatitis hasta cáncer (Seminario, 1978).

La atmósfera de las zonas industrializadas es muy compleja por las transformaciones de compuestos orgánicos que se llevan a cabo (Crebelli *et al.*, 1991), por ejemplo las reacciones con óxido de nitrógeno y ozono (Kames *et al.*, 1984; Albrechcinski *et al.*, 1985; de Raat y de Meijere 1988) que son catalizados por la luz (Hiramatsu *et al.*, 1986, Takeda y Teranishi 1986, de Flora *et al.*, 1989) pueden

conducir a activar o desactivar precursores de especies químicas (Schipkötter 1983; Crebelli *et al.*, 1991).

En la primera mitad de este siglo las propiedades carcinogénicas de extractos orgánicos de la combustión de aerosoles fue descubierta por Passey en 1922 (tomado de McDow *et al.*, 1990) y la potente carcinogenicidad del benzo [a] pireno fue demostrada en el hollín doméstico por Goulden y Tipler en 1949 (tomado de McDow *et al.*, 1990) Subsecuentemente los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), llegaron a ser considerados como la clase más importante de carcinógenos atmosféricos (McDow *et al.*, 1990)

En 1983, la agencia internacional de investigación en cáncer (IARC), determinó que el aire urbano, particularmente el de áreas industrializadas contiene sustancias carcinogénicas, muchas de las cuales derivan de los procesos de combustión incluyendo la emisión de mezclas complejas al aire, donde compuestos sencillos pueden ser transformados en complejos con diferentes propiedades físicas y químicas Se ha observado que reacciones de compuestos no mutagénicos con sustancias oxidantes (ozono) pueden formar aeropartículas mutagénicas (Pitts, *et al.*, 1977; Krøkje *et al.*, 1991, Crebelli *et al.*, 1991, Nardini y Clonfero, 1992)

El monitoreo de aeropartículas de atmósferas de zonas altamente industrializadas, muestra que debido a la gran actividad que se desarrolla, éstas son una mezcla compleja de agentes químicos (Hughes *et al.*, 1980), que no han sido totalmente identificados (Hadnagy *et al.*, 1986; Crebelli *et al.*, 1991), sin embargo, en varios estudios se menciona que el aire de áreas industrializadas puede contener más de 500 sustancias incluyendo carcinógenos y mutágenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (Gawicki 1976; Crebelli *et al.*, 1988; de Raat 1988; de Flora *et al.*, 1989), hidrocarburos clorinados, aminas aromáticas (Helmes *et al.*, 1982; Schlipkötter, 1983) y acridinas (Schürer *et al.*, 1980).

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y sus derivados son considerados los principales contaminantes del aire, los cuales se desprenden principalmente de los procesos de combustión como plantas de calefacción, industrias, incineradores de aceite mineral, carbón, diesel y máquinas de petróleo (Nardini y Clonfero, 1992)

Los HAP están formados por 4 ó más anillos de benceno (McKee et al., 1994). Algunos de ellos ya identificados en el aire de zonas urbanas e industriales, son las especies nitradas y oxigenadas en sus formas más polares (Møller et al., 1985; Siak et al., 1985; Matsumoto e Inoue 1987; Nishioka et al., 1988; Tuominen et al., 1988), entre los que están el benzo[a]pireno (Hermann, 1981; Krøkke et al., 1991; Arey et al., 1992), el 1-nitropireno y el nitro-HAP (los cuales son liberados a la atmósfera durante la quema del diesel) (Schuetzle et al., 1981; Gibson, 1982; Harris et al., 1984; Sadurska et al., 1989), 2-nitrofluoranteno, naftaleno, fluoreno, los cuales se han encontrado en análisis de muestras de aeropartículas de zonas urbana e industrial en el estado de California USA (Arey et al., 1992) y en la ciudad de México (Villalobos-Pietrini et al., 1995), hidroxipireno (metabolito que se encuentra en los HAP que se liberan de los hornos donde se realizan labores de pirólisis de carbón para la obtención de coque) (Jongeneelen et al., 1990), cetonas, quinonas, nitroarenos, nitroarosenos, arenoquinonas, arenocetonas, benzo[a]antraceno, benzo[a]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno e indeno[1,2,3-c,d]pireno, encontrados en aeropartículas de la ciudad de Santiago, Chile (Adonis y Gil, 1993).

Los HAP en el organismo llevan a cabo reacciones mediante las cuales forman metabolitos reactivos que pueden interactuar con tejido nucleofílico o sufrir conversión a productos menos reactivos incluyendo dihidrodioles, fenoles y varios conjugados. Algunos de los metabolitos menos reactivos pueden reciclarse a través del sistema monooxigenasa para producir metabolitos secundarios y epóxidos

vecinales, los cuales son más reactivos que los primeros y mutagénicos (Krøkke *et al.*, 1991; Nardini y Clonfero, 1992) y carcinogénicos (Nardini y Clonfero, 1992).

Aunque las bases moleculares del mecanismo de acción de los HAP carcinogénicos se desconoce, la unión microsómica con la función de las oxidasas ha sido identificada como el primer receptor biológico (Conney *et al.*, 1971). La activación de los hidrocarburos está al menos particularmente mediada por el sistema monooxigenasa, el cual contiene el citocromo P-450 y está presente o es inducido en muchos tejidos en mamíferos (Krøkke *et al.*, 1991). Se sabe que el benzo[a]pireno, así como otros agentes químicos son metabólicamente transformados a intermediarios reactivos que se unen covalentemente al ADN, y que han resultado ser mutagénicos en pruebas con bacterias, en cepas de **Salmonella typhimurium TA 98** (Alsberg *et al.*, 1985, McGregor, 1994), y en células de mamíferos (Nardini y Clonfero, 1992). Las vías de activación metabólica para un agente pueden diferir mucho entre las diversas especies, así como de un órgano a otro (Krøkke *et al.*, 1991).

Compuestos carcinogénicos como los aza-arenos, nitropirenos, quinonas, aldehídos aromáticos y cetonas, son algunos de los que se encuentran en las expulsiones de los gases de las fábricas donde se procesa aluminio (Thrane *et al.*, 1987).

Las emisiones hacia la atmósfera de los motores que queman diesel para su funcionamiento, incluyen gases como monóxido de carbono, óxido de azufre, óxido de nitrógeno, hidrocarburos alifáticos y aromáticos policíclicos, principalmente fracciones que contienen centros de carbono para formar cadenas y otros agregados después de los procesos de combustión (Keane *et al.*, 1991). Se sabe que las emisiones del diesel son una de las fuentes de mayor contaminación del aire provocada por el hombre y que las partículas con un diámetro menor de 5 μm , al ser

inhaladas pueden pasar a través de las vías del pulmón y depositarse en la región bronco-alveolar. En los pulmones éstas pueden entrar a las células a través de fagocitosis y ejercer sus efectos tóxicos (Gu et al., 1992).

Cada año se introducen al aire cerca de 200 millones de toneladas de monóxido de carbono en el mundo, donde los motores de los automóviles que consumen gasolina contribuyen con un 70% del total, la industria papelera (durante el tratamiento químico de la madera), las fundidoras de hierro y producción de acero y la petrolera (durante el proceso de fraccionamiento o pirólisis de los hidrocarburos) son las fuentes principales. Esta cantidad se suma a la que se genera en la tropósfera en forma natural a partir del metano (Caselli, 1992).

La materia orgánica polinuclear en el aire proviene principalmente de las emisiones de los motores de los carros (80%). La combustión de las máquinas de diesel y la reacción de HAP con óxidos de nitrógeno liberan nitroderivados carcinogénicos y mutagénicos en el aire (Nardini y Clonfero, 1992).

El estudio de los riesgos a la salud de personas expuestas a contaminantes se hace mediante el monitoreo de poblaciones por medio de métodos citogenéticos, los cuales han demostrado ser una forma posible de analizar los efectos de mutágenos ambientales en el humano *in vivo* (Kucerová et al., 1985; Hadnagy et al., 1989), donde puede ser usados para medir exposición ambiental u ocupacional en poblaciones humanas, las aberraciones cromosómicas (AC) el intercambio de cromátidas hermanas (ICH) en linfocitos de sangre periférica (Hogstedt et al., 1981; Stich et al., 1985, citado por Tolbert et al., 1992; Anderson et al., 1991), los micronúcleos en mucosa oral (Stich et al., 1982; Hogstedt et al., 1983; Tolbert et al., 1992; Bandana, 1993), en exfoliación celular de diversos tipos de epitelio de cavidades bronquial, vejiga, cervix, esófago, nasal y tracto uterino (Nair et al., 1991; Tolbert et al., 1992).

Otra forma para evaluar riesgos potenciales a la salud por contaminantes ambientales, es posible a través de análisis citogenéticos *in vitro*, usando linfocitos humanos (Kucerová *et al.*, 1985; Katsantoni *et al.*, 1986) y bacterias (Krishna *et al.*, 1984), ya que se ha visto que extractos de aeropartículas de áreas con una gran contaminación son citotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos en estos sistemas de prueba (Lockard *et al.*, 1981; Hadnagy *et al.*, 1986)

En estudios *in vitro*, al aplicar extractos de aeropartículas de varios sitios con elevada contaminación en la Ciudad de Houston, se vio que están correlacionados con la mortalidad por cáncer de pulmón y dieron respuestas clastogénicas y mutagénicas en los ensayos utilizados, indujeron intercambios de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y mutaciones génicas en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* (Walker *et al.*, 1982; Krishna *et al.*, 1984)

Experimentos realizados *in vitro* con extractos obtenidos de escapes de automóviles que utilizan gasolina, evidenciaron que fueron mutagénicos en cultivos, indujeron intercambio de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas en células de ovario de criceto chino y en linfocitos humanos (Lewtas, 1983).

En muestras de aire contaminado, colectadas en diferentes sitios de Europa y USA se obtuvieron resultados donde se observa una relación con respecto a la concentración y la inducción de intercambio de cromátidas hermanas en cultivos de linfocitos humanos (Schürer *et al.*, 1980, 1983; Lockard *et al.*, 1981; Seemayer *et al.*, 1987; Hadnagy, *et al.*, 1989). Extractos del aire de una ciudad industrial de Alemania, provocaron incremento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos (Schürer *et al.*, 1980). También se observó muerte fetal temprana en ratones tratados con estos extractos, indicando mutagenicidad

encélulas germinales (Epstein et al., 1979) Lockard et al. (1981) reportan que los contaminantes del aire de Lexington, Kentucky, USA incrementan la frecuencia de ICH en linfocitos humanos y son mutagénicos en **Salmonella** Villalobos-Pietrini et al. (1995), encontraron que muestras de aeropartículas colectadas en la Ciudad de México, fueron mutagénicas en cepas de **Salmonella typhimurium TA 98**, observándose una respuesta mayor cuando se incorporó la fracción S9

Compuestos de cromo hexavalente y óxido de etileno han mostrado ser poderosos mutágenos en una gran batería de pruebas en donde se utilizan microorganismos procariontes y eucariontes y células de mamíferos en estudios **in vitro** e **in vivo** (Levis y Bianchi, 1982, Kolman et al., 1986).

El formaldehído es un agente mutagénico en varios sistemas biológicos, como bacterias, hongos, insectos (Auerbach et al., 1977; Ma y Harris, 1988), además causa aumento de ICH y AC en células de ovario de criceto chino (CHO) (Natarajan et al., 1983), aberraciones cromosómicas en fibroblastos de piel en humanos (Levy et al., 1983) e ICH y AC en linfocitos humanos (Kreiger y Harry, 1983). Da una respuesta débil en la prueba de Ames con la cepa TA100 de **Salmonella typhimurium** con y sin activación metabólica (Schmidt et al., 1986) y provoca micronúcleos en células de mucosa nasal (Ballarin et al., 1992).

Hasta antes de 1980, pocos eran los estudios **in vivo** que se habían realizado, utilizando células humanas para evaluar el daño a la salud de poblaciones expuestas a agentes genotóxicos y/o carcinogénicos que se encuentran en el aire de atmósferas altamente contaminadas en sus áreas de trabajo (Chrisp y Fisher, 1980), por lo que, en años recientes ha empezado a ser evidente que la exposición ocupacional a ciertos agentes químicos industriales puede inducir daño cromosómico (Das, 1988).

Liou **et al.**, (1989) reportan que algunos productos de combustión, pueden ocasionar cáncer, también se ha descrito que el benzo[a]pireno es un mutágeno en la prueba de Ames (Hermann, 1981) Gu **et al.** (1992), encuentran que en las células de criceto V79 y células de ovario tratadas con partículas de las emisiones del diesel se forman micronúcleos

El dióxido de azufre (SO₂) es un contaminante común del aire en áreas cercanas a las plantas de carbón que generan energía, fundidoras, fábricas de ácido sulfúrico y otras industrias así como en sitios densamente poblados (Meng y Zhang, 1990). Este compuesto inhibe el crecimiento de líneas celulares de cultivos **in vitro** (Thompson y Pace, 1962), e **in vivo** aumenta la frecuencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos (Schneider y Calkins 1970, Meng y Zhang 1990), de intercambio de cromátidas hermanas y de micronúcleos en trabajadores expuestos (Meng y Zhang 1990), depresión en la síntesis de ADN y anomalías cromosómicas en linfocitos humanos después del contacto con este compuesto o a sulfito de sodio (Na₂SO₃), un metabolito encontrado en la sangre después de la exposición al dióxido de azufre (Norderson **et al.**, 1980, Beckman y Norderson, 1986; Zigiang y Zhang, 1990).

Investigaciones epidemiológicas han mostrado que el cáncer de pulmón es el más común en poblaciones humanas que viven en áreas densamente pobladas con una elevada contaminación del aire (Carnow, 1978; Doll, 1978, Lawther y Waller 1978; Schürer **et al.**, 1980, Franchini **et al.**, 1983), en trabajadores de plantas de níquel se aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de las vías respiratorias (Pedersen **et al.**, 1973; Sunderman, 1979, citado por Waksvik y Boysen, 1982).

Pedersen **et al** (1973), informan que ciertos compuestos de níquel son carcinogénicos en roedores después de la administración por inhalación y por aplicación parenteral. Resultados que fueron confirmados por Sunderman en 1979 (citado por Waksvik y Boysen, 1982).

El cáncer de pulmón es también el más común en obreros de una fábrica expuestos a compuestos de cromo hexavalente insolubles en agua (Franchini et al., 1983; IARC, 1987)

Díaz et al (1990) reportan que en los trabajadores de fábricas de pintura se encontró un aumento en la frecuencia de micronúcleos, lo cual se puede atribuir a la exposición a mezclas complejas de disolventes orgánicos, a metales pesados como el plomo, zinc, cromo, cadmio y muchos otros compuestos con propiedades potencialmente mutagénicas (IARC, 1987), a deshidratantes, plastificantes, fungicidas y bactericidas.

Las refinerías son zonas industrializadas, donde el aire está muy contaminado, el cual resulta un riesgo para la población que vive en los alrededores. El aire de estas zonas, contiene más de 500 sustancias como hidrocarburos aromáticos y otros (Helmes et al., 1982), ya que los gases del petróleo que se desprenden durante su refinación, son una mezcla complicada de cadenas lineales de alcanos y compuestos aromáticos y heterocíclicos. Estos compuestos son de naturaleza lipofílica y tienen efectos deletéreos en personas expuestas por su acción mutagénica, carcinogénica y teratogénica (Lankas et al., 1978. Sobti y Bhardwaj, 1993).

El petróleo es una mezcla compleja de hidrocarburos que están considerados entre los agentes químicos industriales carcinogénicos al hombre, principalmente los HAP que han mostrado su carcinogenicidad en pruebas de laboratorio con animales (Ingram y Grasso, 1987) y mutagénicos en bacterias (Hermann 1981; Watson et al., 1985).

Las refinerías producen emisiones de gases y polvo (Sadurska et al., 1989), donde la concentración, determinación e identificación de éstos no ha sido total (Karakaya et al., 1991). Pocos monitoreos de aeropartículas se han realizado en estos lugares, pero se han identificado dióxido de azufre (SO₂), ácido sulfhídrico

(H₂S), monóxido de carbono (CO), polvos de silicato de aluminio e hidrocarburos aromáticos como el pireno, xileno, tolueno y benceno (Sadurska *et al.*, 1989; Kawai *et al.*, 1990) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (Alsberg *et al.*, 1985; Sadurska *et al.*, 1989; Sobly y Bhardwaj, 1993)

Los hidrocarburos aromáticos más estudiados por su toxicidad son el benceno, xileno (orto-meta-para), tolueno y pireno. Estudios realizados con animales de laboratorio han revelado que la concentración letal de estos compuestos ya sea por ingestión o por inhalación varía de 2 a 5 g/kg de peso. En el hombre, la toxicidad del benceno es de alrededor de 0.2 g/kg y del tolueno y xileno es de 0.5 a 1 g/kg (Dreisbach y Robertson, 1988). De antemano se sabe que concentraciones elevadas de estos hidrocarburos deprimen el sistema nervioso central y exposiciones repetidas a pequeñas cantidades de benceno y tolueno deprimen la médula ósea (Dreisbach y Robertson, 1988). El pireno, tiene gran afinidad por tejido adiposo (Jongeneelen *et al.*, 1990). El benceno, carcinógeno conocido, se encuentra en pequeñas cantidades en la gasolina y durante la destilación del petróleo y en elevadas concentraciones en el aire de los lugares donde se le produce comercialmente (Kawai *et al.*, 1990), los hidrocarburos aromáticos o alquilbencenos, son tóxicos y resulta peligroso respirar durante largo tiempo sus vapores (Devore y Muñoz-Mena, 1984). Estos compuestos se utilizan generalmente como disolventes en cementos de hule y plástico. El tolueno es un ingrediente del cemento que se inhala para drogarse (Dreisbach y Robertson, 1988).

La forma como funciona una refinería es muy compleja por los procedimientos que en ella se llevan a cabo, para la obtención de butanos, nafta pesada, queroseno, gasoleo ligero y pesado, crudo de cabeza del cual se genera gas húmedo, gasolinas coquizadas y coque (James y Handwerk, 1982). En la fig. 1 se presenta un esquema de la refinería de Tula de Allende, Hidalgo de Petroleos Mexicanos.

Las operaciones físicas de la refinación del petróleo como la vaporización, el fraccionamiento y la refrigeración, están regidas en parte por las propiedades de los hidrocarburos, los procedimientos químicos como el tratamiento y el filtrado están supeditados a la presencia de azufre, oxígeno y nitrógeno (Nelson 1958)

Recientemente, la agencia internacional de investigación en cáncer (IARC, 1982), clasificó el ambiente de las refinerías como 2A (probablemente carcinogénico en humanos). Evaluación basada en estudios epidemiológicos realizados en trabajadores de refinerías, que mostraron un aumento en los porcentajes de leucemia y melanomas malignos (Sadurska *et al.*, 1989, Shallenberger *et al.*, 1992)

Se cuenta con poca información, acerca de los efectos citogenéticos (Khalil *et al.*, 1994) y mutagénicos (Carrano *et al.*, 1980) en poblaciones expuestas a petroquímicos (Khalil *et al.*, 1994) y de las que manejan el petróleo y sus derivados (Carrano *et al.*, 1980), pero reportes acerca de monitoreos genéticos realizados entre los obreros de petroquímicas muestran que éstos constituyen un grupo de alto riesgo (Sobti y Bhardwaj, 1993).

Estudios epidemiológicos en trabajadores de una petroquímica expuestos a vapores del petróleo y sus derivados han mostrado un aumento en la incidencia de enfermedades como el cáncer linfopoyético, cáncer de pulmón y enfermedades respiratorias no malignas (Wong *et al.*, 1986, Gamble *et al.*, 1987, Sobti y Bhardwaj, 1993). Asimismo se indica que la exposición ocupacional durante los procesos de refinación del petróleo, está asociada con el cáncer de vejiga en hombres (Bravo *et al.*, 1987), aumento significativo en la mortalidad por cánceres de piel y de aparato digestivo (Nelson *et al.*, 1987), exceso de muertes por leucemia (Schnatter *et al.*, 1992) e incremento significativo de melanomas malignos y mielomas (Austin *et al.*, 1986).

Además personas que viven en áreas cercanas a las refinerías y plantas petroquímicas donde se han encontrado hidrocarburos aromáticos polinucleares especialmente benzo[a]pireno (Menck, 1974) han mostrado un aumento en la incidencia de enfermedades como el cáncer linfopoyético, de pulmón, enfermedades respiratorias no malignas (Wong *et al.*, 1986, Gamble *et al.*, 1987, Sobti y Bhardwaj, 1993), y elevación del riesgo a tumores do cerebro (Olin *et al.*, 1987)

El límite promedio permitido de exposición para algunos de los destilados no aromáticos del petróleo como la nafta es de 500 partes por millón (ppm), para la gasolina, cuya toxicidad se ve incrementada por la presencia de benceno en bajas concentraciones es de 300 ppm, en el caso del vapor de aceite mineral la cantidad autorizada es de 5 mg/m³, mientras que la del disolvente de Stoddard, el cual también contiene benceno y alquilbencenos es de 100 ppm y de la ligroina, la cual además del benceno posee otros hidrocarburos aromáticos es de 300 ppm, en el aire (Dreisbach y Robertson, 1988). La toxicidad se ve aumentada por la presencia de insecticidas, alcanfor, metales e hidrocarburos halogenados.

1.2. Propiedades físicas y químicas de los hidrocarburos

La putrefacción y las tensiones geológicas han transformado en el transcurso de millones de años, compuestos orgánicos complejos que alguna vez fueron plantas y animales vivos en una mezcla de alcanos de 1 hasta 40 carbonos (Morrison y Boyd, 1987), formando lo que conocemos como petróleo, que en su estado natural, es una mezcla muy compleja de hidrocarburos, cuya composición varía según el yacimiento. Este proviene del interior de la corteza terrestre, se encuentra en forma de gas metano e hidrocarburos líquidos (Tabla I). (Gosselin *et al.*, 1976, Morrison y Boyd, 1987; Caselli, 1992). El hidrógeno y el carbono constituyen su parte principal (Nelson, 1958), también contiene moléculas orgánicas en las que figuran azufre y

nitrógeno, además de metales como níquel, vanadio, hierro, zinc, mercurio, cobre, cobalto, plomo, manganeso (Caselli, 1992) y cromo (Neison, 1958).

Por destilación se obtienen keroseno, gasolina, nafta, aceite mineral sellador, aceite diesel, destilado disolvente (disolvente de Stoddard), éter de petróleo o bencina, adelgazador de pintura, diluyente del petróleo, ligroina, aceites lubricantes, vaselina (Dreisbach y Robertson 1988), cera parafínica y asfalto o alquitrán (Caselli, 1992). Estos contienen principalmente largas cadenas de hidrocarburos de la serie de los alcanos. Todas las fracciones del petróleo poseen cantidades considerables de hidrocarburos aromáticos como tolueno, xileno (Gosselin et al., 1976), benceno (Dreisbach y Robertson 1988), anillos saturados (cicloparafinas o naftenos) (Gosselin et al., 1976). Los terpenos incluyen turpetina y aceite de pino (Arena, 1987) e hidrocarburos alifáticos de cadenas rectas o ramificadas y son utilizados como combustibles o disolventes (Dreisbach y Robertson 1988).

Otros hidrocarburos se producen por pirólisis o "cracking" (rompimiento de cadenas largas de hidrocarburos sometidos a altas temperaturas) e hidrogenación, clasificándose en alifáticos (alcanos, alquenos, alquinos y alicíclicos), aromáticos (Choppin et al., 1971; Gosselin et al., 1976) y terpenos (Gosselin et al., 1976).

Alcanos

Constituyen el primer grupo de la serie de hidrocarburos alifáticos. Los átomos de carbono se hallan unidos mediante enlaces sencillos, covalentes y los otros están saturados con átomos de hidrógeno. El enlace simple carbono-carbono (C-C) es de reactividad baja, su función principal es la de mantener unida a la molécula. Son inoloros, no polares, menos densos que el agua y muy estables, llegando a reaccionar lentamente con el cloro en la luz solar. Se les encuentra en estado gaseoso, líquido y sólido (Fig 2) (Choppin et al., 1971). En fase gaseosa están formados por 1 a 4 carbonos, en líquida por 5 a 8 carbonos, y los de 9 a 20 carbonos

son sólidos. De estos últimos es de donde se obtienen por pirolisis, las gasolinas, gas natural, parafinas, nafta de alto grado, keroseno y lubricantes (Choppin et al., 1971; Devore y Muñoz-Mena, 1984; Morrison y Boyd, 1987).

Son solubles en disolventes no polares como benceno, éter y cloroformo e insolubles en agua y otros disolventes muy polares. Los alcanos líquidos disuelven a los compuestos de polaridad baja, pero no a los de alta. La fuente principal de obtención de éstos es el petróleo junto con el gas natural que lo acompaña (Streitwieser y Heathcock, 1979).

Los alcanos pequeños de cadena recta, tienen un punto de ebullición de 20 a 30° por cada carbono que se agrega a la cadena, mientras que en los superiores, los puntos de ebullición y de fusión aumentan a medida que crece la cantidad de carbonos. Las diferencias en los puntos de ebullición de los alcanos con igual número de carbonos pero estructura distinta, son algo menores, cuando un isomero ramificado tiene un punto de ebullición más bajo que uno de cadena recta. Cuanto más abundantes son las ramificaciones, tanto menor es el punto de ebullición (Tabla II) (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

Se obtienen a partir de reacciones de hidrogenación de alquenos, reducción de halogenuros de alquilo(la cual se da por dos procesos: hidrólisis de reactivos de Grignard y reducción con metal y ácido) y acoplamiento de halogenuros de alquilo con compuestos organometálicos (Tabla III) (Morrison y Boyd, 1987).

Una parte importante de la química de los alcanos, implica reacciones de radicales o átomos libres (partícula activa), que se llevan a cabo bajo condiciones vigorosas obteniéndose mezclas como producto final, que dependerá de cual de todos los hidrógenos que tiene sea removido. Las reacciones que llevan a cabo son; la halogenación inducida por la luz ultravioleta originando como producto final una mezcla, la combustión influida por el calor formando dióxido de carbono y agua y la

pirólisis que es un proceso de descomposición por calor para convertir alcanos superiores en inferiores (Tabla IV) (Streitwieser y Heathcok, 1979; Morrison y Boyd, 1987).

Alquenos

Integran el segundo grupo de la serie alifática, poseen un doble enlace carbono-carbono, el cual le da la característica de hidrocarburos insaturados (Fig. 3). Son gaseosos hasta C_4 , líquidos de C_5 a C_{14} y sólidos de C_{15} ó más y muy reactivos (Devore y Muñoz-Mena 1984, Morrison y Boyd, 1987) Son insolubles en agua, pero bastante solubles en líquidos no polares como benceno, éter, cloroformo o ligroína y son menos densos que el agua, su punto de ebullición aumenta con el número creciente de carbonos. Las ramificaciones bajan su punto de ebullición (Tabla V) (Morrison y Boyd, 1987)

Los alquenos menores como etileno, propileno y butileno, se les obtiene mediante pirólisis, los superiores se pueden producir por deshidrogenación de halogenuros de alquilo, deshidratación de alcoholes y deshalogenación de dihalogenuros vecinales y reducción de alquinos (Tabla VI) (Devore y Muñoz-Mena, 1984)

Son más reactivos debido al doble enlace, que puede fijar por adición dos átomos o radicales monovalentes y permitir polimerizaciones, también fácilmente oxidables, con ruptura de la cadena hidrocarbonada o sin ella. Sufren una amplia gama de reacciones y éstas se llevan a cabo en lugares bien definidos de la molécula, en el propio doble enlace o en ciertas posiciones que poseen una relación específica con respecto a aquel (Morrison y Boyd, 1987).

El doble enlace es el que determina las características químicas de este grupo y las reacciones que éstos realizan son innumerables, las cuales pueden ser de 2 tipos: las que se llevan a cabo rompiendo el doble enlace (reacciones de adición) y

las que se dan en ciertas regiones cercanas a éste, para la formación de dienos, moléculas que se originan a partir de la unión de dos moléculas de alquenos conservando el doble enlace (Tablas VII) (Morrison y Boyd, 1987)

Son débilmente polares debido a que los electrones π muy sueltos del doble enlace se desplazan con facilidad, llegando a tener momentos dipolares muy pequeños. Pueden ser considerados como derivados de los alcanos por pérdida de dos átomos de hidrógeno en dos carbonos contiguos, creándose así el doble enlace. Las diferencias en polaridad y en consecuencia en los puntos de fusión y ebullición, son mayores para los alquenos que contienen elementos cuyas electronegatividades son muy distintas del carbono en posición cis que los de posición trans (Fig. 4) (Morrison y Boyd, 1987).

Alquinos

La tercera serie de hidrocarburos alifáticos, se les considera derivados de los alcanos por la pérdida de $2H_2$, o de alquenos por pérdida de H_2 . Todos tienen en alguna parte de su molécula dos átomos de carbono unidos por un triple enlace, compartiendo tres pares de electrones. El triple enlace está constituido por un enlace sigma (σ) fuerte y dos pi (π) débiles, donde los orbitales π tienen forma cilíndrica y simétrica con respecto al enlace σ carbono-carbono como eje (Fig. 5). Son gaseosos hasta C_4 , líquidos hasta C_{15} y sólidos de C_{16} en adelante. Sus puntos de ebullición son más elevados que los de los alquenos correspondientes (Tabla VIII) (Devore y Muñoz Mena, 1984; Morrison y Boyd, 1987).

Dan lugar a reacciones de adición y de polimerización y son fácilmente oxidables. Tienen propiedades particulares que resultan de la movilidad del átomo de hidrógeno terminal ($R-C\equiv C-R$). Son compuestos de baja polaridad, insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos (ligroína, éter, benceno, tetracloruro de carbono), menos densos que el agua y sus puntos de ebullición aumentan por cada

carbono que se vaya adicionando (Devore y Muñoz-Mena, 1984; Morrison y Boyd, 1987).

La síntesis se puede dar por dos procesos: por la generación de un triple enlace entre dos carbonos mediante la deshidrogenación de dihalogenuros de alquilo o por el aumento de una molécula que ya lo contiene por la reacción de acetiluros metálicos con halogenuros de alquilo primarios (Tabla IX) (Morrison y Boyd, 1987).

Las propiedades químicas están determinadas por el triple enlace carbono-carbono. Estos sufren adición electrofílica por la disponibilidad de los electrones π sueltos. En las reacciones de adición de hidrógeno, halógenos y halogenuros de hidrógeno, se consumen dos moléculas de reactivo por cada unión triple. Además se dan otras reacciones que se deben a la acidez de un átomo de hidrógeno unido a un carbono con triple enlace que son llevados a cabo por la adición de agua y en la reacción donde se da la formación de acetiluros metálicos (Tabla X) (Devore y MUñoz-Mena, 1984; Morrison y Boyd, 1987).

Se polimerizan bajo la influencia de diversos factores, temperatura, presión y en presencia de catalizadores. El triple enlace carbono-carbono es la característica distintiva de los alquinos insaturados y altamente reactivos. En este grupo, para originar enlaces con dos átomos adicionales el carbono hace uso de dos orbitales híbridos equivalentes sp , los cuales se encuentran en una línea recta que pasa por el núcleo del carbono, formando un ángulo de 180° (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

Cicloalcanos

La cuarta serie de hidrocarburos alifáticos la constituyen los cicloalcanos o compuestos alicíclicos. La naturaleza cíclica de algunas de estas sustancias les confiere propiedades muy especiales pero en general comparten características de los alcanos de cadena abierta. Por acción del calor, algunos de ellos pueden

deshidrogenarse, reacción que puede ir acompañada de polimerización. Se conocen en la industria petrolera como naftenos, los cuales por reformación catalítica se convierten en hidrocarburos aromáticos mediante la eliminación de hidrógenos (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

Presentan las mismas reacciones que sus análogos de cadena abierta, son isómeros de los alquenos, ya que comparten la misma fórmula general (Fig 6) pero se diferencian de estos en que no poseen dobles enlaces. Aunque su estructura es cíclica, sus propiedades cambian notablemente de las de los hidrocarburos aromáticos asemejándose más a las de los saturados o parafinas. Cuando en el ciclo existe algún doble enlace, se llaman ciclenos (Fig 7) (Devore y Muñoz-Mena, 1984). Las temperaturas de ebullición son un poco más elevadas que las de los alquenos isómeros y que las de los alcanos de masas moleculares próximas (Tabla XI) (Morrison y Boyd, 1987).

La preparación de compuestos alicíclicos a partir de alifáticos por lo general se hace en dos etapas: por ciclación de algún compuesto o compuestos de cadena abierta en uno que contenga un anillo y por conversión de un alcohol en un alqueno cíclico o la de éste en un alcano cíclico. Estas transformaciones se utilizan en la industria petrolera para aumentar el índice de octano de los carburantes. Se preparan a partir de reacciones por acción del zinc o del sodio sobre un alcano dihalogenado, con un dihaluro polimetilénico y éster malónico, a partir de una cetona cíclica por hidrogenación catalítica y por pirolisis de la sal cálcica de ácido dicarboxílico con seis o más carbonos. De aquí se obtienen cetonas cíclicas y por reducción catalítica de algunos aromáticos (Devore y Muñoz-Mena, 1984, Morrison y Boyd, 1987).

Son estables, pero en condiciones apropiadas se dan reacciones de sustitución de átomos de hidrógeno, con las que se puede alterar el esqueleto carbonado (Morrison y Boyd, 1987), aunque dentro de la familia hay variaciones en propiedades, todos sus miembros pueden reaccionar con un reactivo específico, pero

unos pueden hacerlo con mayor facilidad que otros. Estos cambios de propiedades corresponden a modificaciones en su estructura (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

Aromáticos

La segunda familia de hidrocarburos son los compuestos aromáticos, basados en el benceno, incluye una enorme cantidad de moléculas anulares de gran importancia práctica (Fig. 8) (Devore y Muñoz-Mena, 1984, Morrison y Boyd, 1987).

El benceno es el primero de la serie. Es una molécula plana, con todos los carbonos o hidrógenos ubicados en un mismo plano con los enlaces carbono-carbono a las mismas distancia y tamaño al igual que los ángulos de enlace (Fig 9). Cada carbono presenta tres enlaces sigma (σ) coplanares a 120° uno del otro, con un electrón situado en el orbital p perpendicular al plano del ciclo (Morrison y Boyd, 1987). Es un líquido incoloro, móvil, refringente, más ligero que el agua e insoluble en ésta, de olor fuerte agradable, punto de ebullición a 80°C , es el más volátil de todos los hidrocarburos aromáticos, soluble en disolventes orgánicos (Morrison y Boyd, 1987).

Se han propuesto numerosas fórmulas para representar su estructura, pero la más aceptada es la de Kekulé (Fig 10), la cual no representa de manera perfecta las propiedades del benceno. Este esquema plantea que los seis átomos de carbono, colocados en los vértices del ciclo hexagonal regular y plano están ligados por tres enlaces sigma simples y por tres dobles pi, estos últimos muy movibles, lo cual permite explicar el paso de una forma a otra, llamadas estructuras límites mesoméricas (Fig. 11) (Morrison y Boyd, 1987).

A los hidrocarburos aromáticos homólogos del benceno se les conoce como alquilbencenos, cuya fórmula general no se aplica al benceno debido a la resonancia que presenta la molécula. Estos son líquidos, incoloros, refringentes, olorosos, son más ligeros que el agua e insolubles en ésta, y son excelentes disolventes, sus

puntos de ebullición aumentan a medida que se incrementa la masa molecular (Tabla XII). Sus vapores son tóxicos por inhalación, se caracterizan por su tendencia a la sustitución aromática electrofílica donde se conserva el sistema anular estabilizado por la resonancia, la cual permite la introducción directa de ciertos grupos sustituyentes que luego pueden convertirse en otros (Devore y Muñoz-Mena, 1984; Morrison y Boyd, 1987)

Los alquilbencenos se obtienen a partir de las reacciones de alquilación de Friedel-Crafts (en las que se da la unión de un grupo alquilo) y por reducción de Clemmensen o de Wolff-Keshner (donde hay una conversión de cadena lateral) (Tabla XIII) Las sustituciones aromáticas electrofílicas incluyen una amplia gama de reacciones (nitración, halogenación, sulfonación y reacciones de Friedel-Crafts), las cuales se dan en la mayoría de compuestos aromáticos, procesos como nitrosación y acoplamiento diaxóico que sólo lo sufren anillos de gran reactividad y reacciones como la disulfonación, intercambio isotópico y muchos cierres de anillos (Tablas XIV). También por pirolisis deshidrogenante, alcoholación y fijación de una o varias cadenas laterales alifáticas se puede dar la formación de hidrocarburos aromáticos superiores. Son fácilmente oxidables, los que tienen más de un carbono en la cadena lateral, esta se rompe entre el primero y segundo carbonos a partir del núcleo (Morrison y Boyd, 1987).

Terpenos

La serie terpénica, incluye las sustancias, la mayoría de origen vegetal que se caracterizan por estar formadas por moléculas enteras de isopreno (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

El isopreno aparece en el caucho y en una variedad de compuestos de fuentes vegetales y animales principalmente en los aceites de las plantas. Tienen esqueletos carbonados constituidos con unidades de isopreno unidas entre sí de modo regular. Al parecer todas las unidades de isopreno en la naturaleza tienen su origen en el

pirofosfato de isopentenilo (Morrison y Boyd, 1987). Estos compuestos se clasifican en: terpenos verdaderos (formados por polimerización, sin corrimiento de átomos de hidrógeno), no verdaderos (con oxígeno en su molécula y de donde se obtienen alcoholes, aldehídos, cetonas y ácidos) y los llamados compuestos terpenoides (en los que solamente una parte de su molécula es de origen terpenico, como Vitaminas A, K, E y las iononas) (Fig. 12) (Devore y Muñoz-Mena, 1984)

1.3. Importancia de los hidrocarburos en la industria

La industria petroquímica es la que más auge tiene actualmente, debido a que en ella se obtienen productos necesarios para otras industrias como son los clorometanos, utilizados como refrigerantes y disolventes a bajas temperaturas, los diclorometanos, disolventes empleados en la fabricación de películas de acetato y de fibra, el triclorometano, empleado en la extracción de penicilina, así como en la obtención de resinas, detergentes, "nylón", lacas, pinturas, explosivos (TNT), insecticidas y fertilizantes (Tabla XV) (Choppin et al., 1971)

El petróleo se separa por destilación en diversas fracciones. El uso de cada fracción depende principalmente de su volatilidad o viscosidad siendo principalmente utilizado como combustible, donde la fracción gaseosa, como el gas natural, se aplica sobre todo en la calefacción (Choppin et al., 1971)

La fracción de aceites lubricantes (petróleo de base parafínica) que se encuentra principalmente en el crudo, contienen generalmente grandes cantidades de alcanos de cadena larga (de 20 a 34 carbonos), con puntos de fusión bastante altos, los cuales en zonas frías, pueden cristalizar en forma de sólidos cerosos. Para separar estos sólidos cerosos del aceite, éste se enfría y por filtración se separa la cera, la cual se purifica y se vende como cera parafínica o como jalea de petrolato (vaselina). El asfalto es otro producto que se obtiene de este proceso el cual es empleado como impermeabilizante de techos y en la pavimentación de carreteras. El

coque se usa como combustible o en la manufactura de electrodos de carbón en la industria electroquímica (Choppin et al., 1971; Devore y Muñoz-Mena, 1984, Morrison y Boyd, 1987).

El éter del petróleo y la lignoína son disolventes útiles para muchos materiales orgánicos de baja polaridad.

La gasolina, que se obtiene de alcanos formados de 5 a 8 carbonos, se utiliza en máquinas de combustión interna que requieren de un combustible muy volátil, el keroseno se usa en motores a reacción y en cohetes y el gasoleo en motores diesel. Tanto el keroseno como el diesel también se emplean en la calefacción (Morrison y Boyd, 1987)

Menos del 10% del petróleo utilizado se consume en la fabricación de productos químicos, la mayor parte se quema para proporcionar energía (Morrison y Boyd, 1987).

En la industria a partir de los alcanos se obtiene tolueno para la elaboración de toilita (TNT o trinitrotolueno), ácidos grasos para la fabricación de jabones y grasas sintéticas para la alimentación. Por pirolisis se originan las gasolinas, gas natural, nafta de alto grado, keroseno y lubricantes (Choppin et al., 1971, Devore y Muñoz-Mena, 1984; Morrison y Boyd 1987). Se les consume directamente como combustibles en las calefacciones industrial y doméstica, como carburantes en los motores de explosión y combustión y son también materia prima para la industria química (Tabla XVI) (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

La gran variedad de síntesis realizables a partir del etileno, el miembro más sencillo de la serie de los alquenos, lo hacen una de las materias primas más importantes de la industria petroquímica, por polimerización se fabrican ceras artificiales, dicloruro de etileno (el cual en presencia de un catalizador es usado como

disolvente), aceites lubricantes y plastificantes, productos farmacéuticos, agentes tensoactivos y anestésicos, novocaina (que se utiliza en perfumería), alcohol etílico, fabricación de hule sintético, resinas vinílicas plásticas y textiles (Tabla XVII) (Devore y Muñoz-Mena, 1984)

La isomerización catalítica transforma alcanos de cadena recta en ramificados, por el proceso de pirolisis los alcanos superiores se convierten en inferiores y en alquenos, con lo que se aumenta el rendimiento en gasolinas, incluso puede usarse para la producción de gas natural. Los alquenos así formados, constituyen la materia prima más importante para la síntesis de sustancias alifáticas en gran escala (Devore y Muñoz-Mena, 1984, Morrison y Boyd, 1987)

Los alquinos se utilizan en la industria como materia prima para la obtención de aceites secantes, hules plásticos, textiles sintéticos, etilaminas, cueros artificiales y "nylón" (Tabla XVIII) (Devore y Muñoz-Mena, 1984)

La importancia de los cicloalcanos en la industria, se debe a que de ellos se elaboran detergentes de uso comercial. A partir de derivados policlorados como el hexaclorociclohexano, compuesto que existe en cinco formas. Una es el gammezano ó 666, insecticida muy activo conocido comercialmente como lindano. Por oxidación nítrica del ciclohexano se obtienen ácido adípico, que es usado en la síntesis del "nylón", cetonas lineales y cicloketonas, fulvenos (colorantes), piretrinas que son el principio activo del pelitre, insecticida poderoso, detergentes, sales cálcica y sódica del ácido ciclohexansulfámico (que se emplea como endulzante en bebidas de bajo poder calorífico), ciclohexilamina (líquido que es inhibidor de corrosión por los aceites lubricantes en el tratamiento de fibras sintéticas), en la preparación de sales de amonio cuaternario del ácido silícico (empleado en insecticidas, emulsificantes y agentes de acción detergente), de derivados y agentes de acción analgésica, anestésica y espasmolítica y facilita la separación cromatográfica de aminoácidos (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

A los hidrocarburos aromáticos se les conoce como secundarios debido a que se producen a partir de diversos procesos petroquímicos. Su importancia en la industria petroquímica es innumerable ya que, según datos recabados por medio de síntesis se han logrado producir 650 000 compuestos (Choppin *et al.*, 1971).

Los alquilbencenos dan origen a todos los compuestos aromáticos importantes en la industria química. Se les sintetiza a partir de alcanos por reformación catalítica, obteniéndose benceno, tolueno y xileno, clorobenceno (empleado en la producción de anilina), cloral (un compuesto intermedio usado en la elaboración de insecticidas) y fenol, nitrobenzenos, de donde se obtiene anilinas y bencidina (utilizados en la elaboración de colorantes), medicamentos y plásticos. Del estireno se derivan plásticos y hules; el cumeno es empleado como carburante, el benzaldehído, acetofenona, benzofenona y di y trifenilmetano para la manufactura de perfumes, productos farmacéuticos y materias colorantes (Tabla XIX) (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

El tolueno se utiliza en la elaboración de ácido benzóico, benzaldehído, explosivos y colorantes, el xileno (orto-meta-para) se emplea como disolvente y en la fabricación de colorantes y lacas, del fenilacetileno se producen los acetiluros de cobre y plata, el estireno en la síntesis de hules y resinas (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

El benceno es ampliamente usado como disolvente industrial, en el combustible para los motores, en el caucho y en la síntesis de algunos agentes químicos, en la elaboración de medicamentos, tintes, compuestos orgánicos, cuero artificial, telas sintéticas que se obtienen del petróleo ("nylón"), barnices, lacas, como disolvente de ceras, resinas y aceites, como un compuesto intermedio en la producción de hidrocarburos cíclicos, etilbenceno, ciclohexano, nitrobenzeno, anhídrido málico y clorobenceno (Mehlman, 1991).

El núcleo aromático puede ser creado a partir de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos por deshidrogenación catalítica. Las reacciones de aromatización se practican con el fin de obtener carburantes de índice de octano elevado o para fabricar agentes de síntesis a partir de productos del petróleo parafínico o nafténico de donde se obtienen tolueno, etil benceno, o y p-xileno y vinilbenceno (Morrison y Boyd, 1987)

La importancia de los terpenos en la industria radica en que a partir de éstos, se sintetizan esencias semejantes a las que se extraen de las plantas, tales como el mirceno, ocimeno, geranil, limoneno, carvomentol, mentol (los dos últimos son empleados como antisépticos de garganta y de vías respiratorias), silicato de metilo (utilizado en la preparación de cremas para protegerse de los rayos ultravioleta provenientes de la luz solar), el aldehído perillíco (edulzante 2000 veces mayor que la sacarosa), la hexetona (antipalúdico), la trementina (en la preparación de pinturas y bámbices), también se le utiliza como precursor en la síntesis del alcanfor, cuya mayor parte se emplea en la fabricación de materias plásticas y como estabilizador de las polvoras sin humo en la artillería cuando se mezcla con nitrocelulosa; en farmacia tiene una aplicación como analéptico y como sedante del sistema nervioso (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

Entre los tetraterpenos se encuentran los carotenoides, moléculas con dobles enlaces conjugados a los cuales deben su color amarillo, anaranjado y rojo. De estos el β -caroteno es el más importante ya que a partir de éste se obtiene la vitamina A (Devore y Muñoz-Mena, 1984).

La N,N-Dimetilformamida (DMF), es importante en la industria como disolvente polar, utilizada especialmente en la producción de pieles para zapatos y bolsas o fibras acrílicas (Kawait et al., 1992).

El naftaleno (hidrocarburo aromático), se le obtiene del alquitran, es usado como repelente de la polilla y como intermediario sintético (Dreisbach y Robertson, 1988).

El formaldehído, perteneciente al grupo de aldehídos y cetonas, compuestos que contienen en su molécula hidrocarburos alifáticos o aromáticos, es un gas que se forma por oxidación del metanol (Morrison y Boyd, 1987), es ampliamente usado en la manufactura de resinas, maderas compuestas, textiles, papel y productos farmacéuticos (Ballarín et al., 1992)

1.4. Efectos toxicológicos causados por los hidrocarburos

Los efectos clínicos específicos y la severidad asociada dependen de las propiedades físicas y químicas de los hidrocarburos individuales y de la cantidad respirada. En general la alta volatilidad de éstos, provoca un riesgo mayor de aspiración y toxicidad pulmonar (Kulig y Rumack, 1981)

Los efectos tóxicos más severos en el hombre, están asociados con la inhalación de hidrocarburos, principalmente aquellos de baja viscosidad (Kulig y Rumack, 1981), que causan pneumonitis, depresión o excitación pasajeros del sistema nervioso central (SNC). Los efectos secundarios que se han observado son hipoxia, infección, formación de pneumatocele y disfunción pulmonar crónica (Saulsbury et al., 1984), edema pulmonar y pneumonia (Nierenberg et al., 1991), euforia, arritmias cardíacas y opresión respiratoria. Lo anterior va a depender del grupo de hidrocarburos al que se está expuesto, por ejemplo, los terpenos, por aspiración tienden a producir una moderada depresión del SNC. Los aromáticos tienen un alto potencial para inducir irritación cardíaca, mientras que los halogenados, originan euforia a nivel de SNC y un elevado riesgo de arritmias cardíacas por pequeñas aspiraciones (Arena, 1987).

La aplicación intravenosa de keroseno y nafta (Saulsbury et al., 1984), turpentina y gasolina, han causado reacciones febriles e inflamación local del tejido (Wason y Greiner, 1986)

A nivel de aparato digestivo, la toma de hidrocarburos puede ocasionar náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y elevación de las transaminasas, lo cual indica que hay daño en hígado. Seguida de la ingestión, la primera preocupación es la toxicidad pulmonar debido a la aspiración dentro de los pulmones. Sin embargo, el daño pulmonar, en caso de presentarse, no es un resultado de absorción de hidrocarburos por el intestino (Dice et al., 1982).

La N, N-Dimetilformamida (DMF), es tóxica para el hígado después de una exposición ocupacional prolongada (Kawai et al., 1992).

La inhalación de los vapores de los hidrocarburos, produce toxicidad cardiovascular y neurológica. Las arritmias cardíacas han ocurrido antes de una muerte súbita después de exponerse a inhalación excesiva a hidrocarburos halogenados y al tolueno (Cunninham et al., 1987).

En pequeñas cantidades, algunos compuestos de alta volatilidad como el keroseno generalmente causan poco o ningún daño a los ojos cuando se está directamente en contacto (Grant, 1986).

Datos en humanos y animales, evidencian que el keroseno por aspiración, puede inducir o agravar el asma en individuos susceptibles (Rodríguez de la Vega et al., 1990). Una moderada depresión del SNC o excitación ocurren ocasionalmente después de la ingestión (Kulig y Rumack, 1981).

La gasolina, es uno de los derivados más volátil del petróleo, su contacto

puede ocasionar dolor en los ojos, por irritación de la cornea (Sandmark *et al.*, 1989), degeneración crónica del cerebelo por la presencia de aditivos de plomo (Young *et al.*, 1977), arritmia cardíaca (Bass, 1978) y muerte súbita por inhalación excesiva (Anderson *et al.*, 1985).

El formaldehído, induce irritación crónica o aguda sobre el epitelio de la mucosa respiratoria (nariz y pulmones) y sensibilidad alérgica en la piel (Edling *et al.*, 1988).

Los hidrocarburos halogenados tricloroetano y tricloroetileno por inhalación pueden provocar arritmias, entre ellas la llamada el síndrome de "Sudden Sniffing Death", que conduce a sensibilizar el miocardio a las catecolaminas en circulación (arritmia ventricular fatal) (Kulig y Rumack, 1981)

La exposición prolongada a vapores de petróleo crudo, fue asociada con el desarrollo de fibrilación ventricular y paro cardiopulmonar en una mujer de 42 años (Nierenberg *et al.*, 1991)

Como los hidrocarburos generalmente están contaminados con agentes o aditivos (anilina, metales pesados, alcanfor o pesticidas), producen toxicidad al SNC (severa depresión o excitación) después de la ingestión oral (Young *et al.*, 1977).

Se tiene conocimiento de que en un almacén cerrado, conteniendo envases usados para guardar desperdicios del petróleo, soldados que cuidaban el lugar presentaron confusión, mareos, pérdida del equilibrio, dolor de cabeza, debilidad y náuseas. La disfunción vestibular persistió de 3 a 18 meses después del accidente (Hodgson *et al.*, 1989)

Linz *et al.* (1986), describieron una encefalopatía crónica en pintores industriales expuestos a disolventes orgánicos.

La exposición ocupacional a disolventes orgánicos por un periodo de 5 años o más, aumenta el riesgo de desarrollar dificultades persistentes de la memoria y disminución en la capacidad de concentración (Hein et al , 1990).

Han sido asociadas enfermedades en exposición ocupacional a disolventes y coles (Hawkes et al , 1989) Otros estudios sugieren una posible relación entre exposición a disolventes y esclerosis amiotrófica lateral (Gunnarsson y Lindberg 1969) y esclerosis múltiple (Flodin et al , 1988)

La ingestión de 500 a 1000 ml de hidrocarburos alifáticos, solamente causa síntomas menores, pero cuando éstos llegan aparato respiratorio tienen efectos tóxicos severos. Aspirar una cantidad tan pequeña como 1 ml causa una neumonía química arrolladora (Dreisbach y Robertson, 1988)

Algunos productos que se obtienen del petróleo son disolventes de las grasas y alteran la función del sistema nervioso ocasionando depresión y en ocasiones convulsiones. También causan irritación, daño hepatorenal, alteración a médula ósea, sensibilizan el miocardio y algunos son carcinogénicos (Dreisbach y Robertson, 1988).

Estos hidrocarburos tienen bajas tensión superficial y viscosidad, debido a estas propiedades físicas, cantidades pequeñas de éstos se extienden sobre superficies muy grandes como son los pulmones donde pasan al ser respirados provocando irritación (Dreisbach y Robertson, 1988).

Aquellos productos cuyos puntos de ebullición están por arriba de 150° C tienen poca toxicidad por absorción después de su ingreso al organismo, pero si hay una inhalación por tiempo prolongado, se da una intoxicación aguda. Estudios patológicos realizados en individuos que tuvieron intoxicación aguda por inhalaciones, sufrieron edema pulmonar, bronconeumonía e irritación, además de

procesos degenerativos en hígado y riñones e hipoplasia de la médula ósea (Dreisbach y Robertson, 1988)

Entre los compuestos reconocidos como carcinogénicos ocupacionales están el benceno (Seminario, 1978), el cual se encuentra en bajas concentraciones en la gasolina y en los procesos de destilación del petróleo (Kawai *et al* , 1990) deprime al sistema nervioso central. Exposiciones repetidas a pequeñas cantidades de benceno y tolueno alteran la médula ósea. En estudios **post-mortem** en individuos que sufrieron intoxicación aguda, se ha encontrado que tuvieron hemorragias petequiales, sangre no coagulada y congestión de todos los órganos. En muertes por exposición crónica, se han hallado **aplasia grave** de la médula ósea, anemia, necrosis o degeneración grasa del corazón, hígado y suprarrenales, así como hemorragias (Dreisbach y Robertson, 1988)

El naftaleno si es ingerido, la concentración letal es de aproximadamente 2 g/kg. Causa hemólisis en aquellos individuos que presentan una deficiencia hereditaria de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, ya que ocasiona una baja en las concentraciones de glutatión reducido y un aumento en la susceptibilidad a la hemólisis por los metabolitos del naftaleno, bloqueo a los túbulos renales por la precipitación de la hemoglobina. Además causa necrosis hepática (Dreisbach y Robertson, 1988). Cuando hay intoxicación por naftaleno, los síntomas que se presentan son hemólisis, ictericia, oliguria y convulsiones. Si el envenenamiento es agudo o crónico por ingestión, las manifestaciones que se evidencian son náusea, vómito, diarrea, oliguria, hematuria, anemia, ictericia y dolor en la micción, que degenera hasta la oliguria o anuria. En envenenamiento agudo por inhalación se reportan individuos con cefálea, confusión mental y trastornos visuales por la exposición a naftaleno en ebullición. En intoxicaciones más graves ocurren excitación, convulsiones y coma (Dreisbach y Robertson, 1988).

1.5. Intercambio de cromátidas hermanas

Se han desarrollado diversos sistemas de prueba que permiten evaluar el daño genotóxico provocado por infinidad de mutágenos tanto físicos como químicos, donde se usan en baterías de prueba, bacterias, hongos, plantas y animales (EMS, 1975). Algunos ensayos citogenéticos en humanos, utilizados para evaluar el daño ocasionado por agentes genotóxicos son: micronúcleos, aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas (ICH), ya que permiten realizar estudios tanto *in vitro*, como en individuos expuestos de manera ocupacional o accidental mediante cultivos de linfocitos humanos. Los ICH son muy empleados para conocer los riesgos que implica para las poblaciones en contacto con los contaminantes ambientales, ya que es más sensible (hasta 10 veces menores que las concentraciones necesarias para producir aberraciones cromosómicas) (Wolff, 1974, Perry y Evans, 1975), además tiene la gran ventaja de que se pueden obtener poblaciones celulares numerosas (Evans y O'Riordan, 1975) y ofrece un método adecuado para la detección de mutágenos ambientales (Perry y Evans, 1975; Zhurkow y Yakovenko, 1975). El uso de linfocitos de sangre periférica en análisis citogenéticos, surge después del descubrimiento de Nowell (1960), donde la fitohemaglutinina puede estimular la división de linfocitos en cultivo. Desde entonces, son utilizados generalmente en estudios citogenéticos, debido a que se obtienen grandes poblaciones de éstos en cultivo, tienen una baja frecuencia de aberraciones cromosómicas espontáneas, y también porque, los linfocitos son un medio práctico de analizar *in vivo* los daños cromosómicos causados por clastógenos en el hombre (Crossen, 1982).

Muchos agentes químicos que provocan mutaciones y/o aberraciones cromosómicas en células eucariontes, se ha visto que inducen ICH como tal. La concentración de estos agentes, necesaria para la detección de un aumento en la frecuencia de ICH es generalmente muy baja (Lambert *et al.*, 1982).

Los ICH son fáciles de estudiar en linfocitos humanos y hay muchos reportes relacionados con la formación de éstos en cultivos como una respuesta a exposición química *in vivo* o *in vitro*. Esta técnica es un método útil por el cual pueden ser monitoreados individuos expuestos a agentes genotóxicos en el ambiente (Lambert *et al.*, 1982).

Las aberraciones cromosómicas y los intercambios de cromátidas hermanas en ensayos citogenéticos con células de mamíferos son medidas de mutagenicidad y daño al ADN. Los ICH son una consecuencia del intercambio de ADN durante la replicación de las cromátidas y aparentemente loci homólogos (Swierenga *et al.*, 1991), desde el punto de vista molecular, son un fenómeno donde están involucradas transposiciones simétricas entre las cromátidas de un mismo cromosoma, son el resultado de un rompimiento y reunión del ADN en sitios homólogos. Su estudio está restringido al análisis de cromosomas de metafase y prometafase. La utilidad de la prueba de ICH en genética toxicológica está basada en su gran sensibilidad para detectar daño en el ADN por agentes S-dependientes (Tice y Schwartzman, 1982).

Se requiere que la célula pase por la etapa de síntesis (S) del ADN (Wolff, 1974), proponiendo que es durante o inmediatamente después de que se ha formado la horquilla de replicación cuando se lleva a cabo el intercambio de doble banda entre las cadenas de ADN (Kato, 1980). Resultados experimentales apoyan el hecho de que es durante la fase S, cuando se realiza el intercambio de cromátidas hermanas.

La gran sensibilidad de la técnica de ICH en detectar algunas formas de daño cromosómico se ha demostrado en varias investigaciones donde se utilizan linfocitos humanos. Estos han incluido estudios en individuos sanos para conocer los niveles basales de ICH y en pacientes con numerosas enfermedades y en ensayos *in vitro* para detectar los efectos de varias drogas (Crossen, 1982).

Aún hoy en día, no es claro el mecanismo o los mecanismos de formación y el significado biológico de los ICH, pero se acepta que estos ocurren durante la síntesis de ADN (Wolff, 1974, Kato, 1980). En la actualidad un sinúmero de investigaciones se han realizado, para tratar de aclarar dicho problema. Con las técnicas recientes empleadas en la diferenciación de las cromátidas hermanas, se han confirmado muchas de las conclusiones obtenidas por autorradiografía sobre las características de los ICH. Al ser analizadas células de tercera división, se evidencia que la segregación de las cromátidas hermanas en mitosis, dentro de pares homólogos en linfocitos humanos, es al azar (Comings, 1971, Latt y Wohlebe, 1975).

Los estudios sobre ICH han aumentado considerablemente en la última década, a partir de la introducción de la 5'bromodesoxiuridina (BrdU), análogo de la timina, utilizado para obtener tinción diferencial de las cromátidas hermanas y al empleo del colorante fluorocromado bis-benzimidazol Hoechst 33258 (Latt 1973; Schavartzman y Tice, 1982; Morris, 1991).

El análisis de ICH es posible de realizar por la naturaleza semiconservadora del ADN durante la replicación, la estructura uninémica de la cromátida y la segregación al azar de los cromosomas en la división celular. Cuando la BrdU es incorporada durante el primero de 2 ciclos consecutivos de síntesis de ADN, a las 72 horas los cromosomas contienen una de las dos cromátidas sustituida unifilarmente y la otra sustituida bifilarmente. Al emplear el colorante Giemsa, las cromátidas sustituidas unifilarmente tiñen fuertemente, mientras que las sustituidas bifilarmente lo hacen ligeramente. La cromátida teñida débilmente, se observa más larga y menos condensada que su hermana teñida intensamente. Al observarse al microscopio electrónico se notó que la cromátida bifilarmente sustituida es más abierta y tiene giros más holgados que la sustituida unifilarmente. La tinción diferencial observada, ha sido atribuida a la carga característica del ADN y no a las histonas. En la Figura 13, se representa la formación de ICH (Block, 1982).

Algunos autores plantean que la formación de ICH, se debe a daño al ADN (Perry y Evans, 1975; Abe y Sasaki, 1977; Nakanishi y Scheneider, 1979), retardo en el proceso de síntesis del ADN (Ishii y Bender, 1980, Rainaldi y Mariani, 1982), alteración de las enzimas involucradas en el proceso de síntesis del ADN (Ishii y Bender, 1980), daño de las enzimas involucradas en la reparación del ADN (Oikawa et al. 1980; Morgan y Cleaver, 1982) y por un agente promotor de cáncer, no involucrado en la producción de lesiones sobre el ADN (Kinsella y Radman, 1978, Schwartz et al., 1982).

El uso de la prueba de ICH, como método de detección de mutágenos tiene ventajas sobre los otros porque es mucho más sensible para determinar mutágenos químicos que el método basado en el análisis de aberraciones cromosómicas (Wolff 1974; Perry y Evans 1975), se pueden realizar ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* para evidenciar tanto mutágenos y promutágenos (Perry y Evans 1975, Zhurkov y Yakovenkho, 1976). En los sistemas *in vivo*, el análisis se puede hacer en tejidos diversos, incluyendo células germinales. Además en esta prueba, es posible emplear organismos diversos incluyendo plantas y animales (EMS, 1975), los cuales pueden ser usados como monitores ambientales de agentes genotóxicos, este ensayo puede ser utilizado en poblaciones humanas y existen pocos falsos positivos.

1.6. Modelos propuestos para explicar la formación de ICH

Muchos modelos para explicar la producción de los ICH, postulan que estos intercambios son estimulados por desórdenes en las horquillas de replicación donde los ICH son causados durante la replicación del ADN por intercambios recíprocos de las cromátidas hermanas (Cleaver, 1981).

Considerando la diversidad de los agentes inductores de ICH y que el tipo de lesiones que originan en el ADN son variadas, se han propuesto varios modelos de formación de ICH. Cabe mencionar que en ninguno ha sido totalmente confirmado

el mecanismo, ya que, cada uno está basado en evidencias experimentales específicas y algunas veces limitadas (Tice y Hollaender, 1984). Las respuestas observadas con algunos agentes cuyo tratamiento se prolonga mucho tiempo, causan incremento en las frecuencias de ICH, descartando con esto, la posibilidad de que los ICH sean el resultado de un proceso de reparación de lesiones en el ADN (Bender et al., 1974; Latt, 1974)

- Modelo de recombinación meiótica (Kato, 1977)

Fue el primer modelo formal que intentó explicar de manera lógica la formación de ICH, retomando la propuesta de Holliday (1964), que se basa en los eventos de recombinación meiótica de eucariontes en regiones de los heterodúplex. Basa su modelo mediante un probable evento de doble hebra, lo cual involucra un intercambio entre moléculas duplex de ADN, seguido por dos intercambios de polinucleótidos alternantes donde únicamente uno de ellos genera un intercambio completo del dúplex mediante un giro de 180°. Este modelo postula que si el primer intercambio es inducido por daño, este llevará a un rompimiento de una cromátida. Este proceso involucra el intercambio de hebras de polinucleótidos que contiene segmentos cortos de ADN y se dirigen a una región del heterodúplex que posee segmentos complementarios de cada dúplex original. Sostiene que un simple rompimiento de la cadena del ADN, es suficiente para iniciar el proceso de formación de ICH. Este autor sugiere que los ICH se pueden formar por un rompimiento inducido por un agente para la iniciación del proceso, que éste puede ser provocado en la región pre-replicadora cercana al punto de replicación o directamente en la horquilla. De este modo el extremo libre del rompimiento de la cadena sencilla lograría el intercambio con la cadena de replicación discontinua.

Este modelo presenta la limitante de que solamente considera los rompimientos de cadena sencilla como principal lesión inductora de ICH, sin embargo, se sabe que algunos agentes inductores de ICH producen otro tipo de

lesiones al ADN diferentes a las rupturas como es el caso de los enlaces cruzados (Shaffer, 1977), lesiones que no pueden ser explicadas con base en el modelo que propone Kato. Además de que al no existir reparación en las regiones del ADN donde existen rompimientos, recombinaciones y durante la formación de la estructura de Holliday, permite que las lesiones persistan. También por considerar una estrecha relación entre los heterodúplex que son unidades de intercambio muy pequeñas y no visibles, mientras que los ICH son regiones cambiadas y observables al microscopio de luz (Fig. 14) (Painter, 1982; Stetka, 1982).

- Modelo de la Replicación Desviada (Shaffer, 1977)

Shaffer (1977), hizo evidente que en la formación de ICH se encuentra implicado un intercambio de doble banda, que las lesiones que los causan tienen que atravesar una fase S anterior a la producción del ICH y que el período de máxima frecuencia es durante la síntesis del ADN. También se basó en ciertos antecedentes en los que observó que la formación de ICH a menudo ocurre entre los segmentos replicadores y que los agentes que inducen enlaces cruzados (EC) en el ADN en dosis bajas incrementan las frecuencias de éstos.

Además postuló que los agentes que son capaces de unirse al ADN durante la duplicación pueden producir segmentos que estarían afectados y cuya replicación podría ser pasada por alto. El avance de una hebra naciente de ADN durante la duplicación bidireccional próxima al lugar donde se unió el agente podría crear una fuerza distorcionante dando como resultado una incisión o rompimiento de las hebras. Para que la duplicación sea completada se deben llevar a cabo cortes en cada hebra progenitora, este mecanismo puede resultar en un intercambio de hebras progenitoras y nacientes incompletas arriba y abajo del sitio de unión del agente y producir un ICH aparente. Los extremos libres pueden convertirse en alineaciones con polaridad opuesta por lo que los ICH pueden ser formados por dos mecanismos

diferentes: por la unión terminal de los extremos libres por los segmentos de Okasaki y por complementación por superposición de éstos, y que este proceso podría ocurrir más frecuentemente en zonas repetidas del ADN ya que la complementación aberrante requeriría de reparación inmediata, porque de lo contrario podría producir alteraciones o pérdidas de algunas secuencias de bases. En cualquier caso, la falla para reunirse produciría una delección o rompimiento. Cuando ambos pasos de este mecanismo se completan, la replicación puede continuar en forma normal o aun cuando el EC permanece en el dúplex.

Este modelo tiene la limitante de que no propone un nuevo mecanismo de reparación para los enlaces cruzados y sugiere que éstos son inducidos durante la fase G₁ y al no ser reparados pueden ser desviados durante la replicación mediante intercambios en las cromátidas hermanas. Shaffer (1977), les da relevancia a los EC para explicar su modelo, no está de acuerdo con que el ICH sea un proceso postreplicador debido a la presencia de lesiones no reparadas o un mecanismo de reparación de las mismas. Sugiere que posiblemente lesiones múltiples simulen un EC cuando ocurren cercanamente en cadenas opuestas al dúplex y desencadenan el mecanismo de la replicación, no concuerda con los que consideran que los ICH son la respuesta de un mecanismo de reparación o de recombinación (Kato, 1973, Bender et al., 1974) (Figs. 15 y 16).

- Modelo de la replicación duplicadora (Ishii y Bender, 1980)

Estos investigadores proponen en su modelo que los ICH pueden originarse en forma espontánea, esto es, son el resultado de una ruptura al azar de las bandas progenitoras a nivel de la horquilla de replicación del ADN durante la síntesis y su reasociación con las bandas hijas de polaridad similar.

Plantearon que las horquillas de replicación son los sitios donde ocurren los eventos de ICH, los cuales son ocasionados por la inhibición de la elongación de

la cadena de ADN o la velocidad de desplazamiento de la horquilla de duplicación. Cuando la horquilla de duplicación llega a una región dañada empieza a aparecer un hueco en la hebra hija opuesta a la lesión, entonces la hebra paterna que no lleva la lesión es cortada en la horquilla de duplicación y un extremo roto de esta hebra se junta con el extremo libre de la hebra hija con polaridad semejante y que es complementaria a la progenitora que lleva la lesión. La hebra paterna dañada es cortada posteriormente cerca de la horquilla en el extremo de la hebra hija que es complementaria a la hebra progenitora que no está lesionada. Este corte da como resultado la disociación de la hebra progenitora con la lesión, posteriormente hay una reasociación después del sitio de corte de la hebra progenitora que lleva la lesión con la hebra naciente complementaria que no está dañada. De esta manera los extremos del hueco terminan con una cromátida hija, mientras que la lesión inicial termina en la otra cromátida, a continuación tanto el hueco como la lesión comienzan a contraponerse con una secuencia normal de ADN que puede servir de molde para su reparación posterior. Como la duplicación del ADN continúa después del sitio de este evento, los ICH se completan.

El modelo de formación de ICH espontáneo, postula que cada cadena progenitora se puede romper ocasionalmente en la horquilla de replicación y que algunas veces los extremos resultantes se reúnen con las cadenas hijas recién sintetizadas que tienen la misma polaridad.

Las desventajas que tiene este modelo, es que no presenta sugerencias acerca del origen de los cortes y las evidencias a su favor son limitadas (Fig. 17).

- Modelo de replicación (Painter, 1980)

Se encuentra basado en la posibilidad de que los rompimientos de la doble

hebra de ADN ocurren frecuentemente en las conexiones de grupos de replicones adyacentes durante la duplicación. Este principio está sustentado por la evidencia de que las topoisomerasas inducen y reúnen rompimientos

El esquema de Painter (1980) es el más aceptado ya que está apoyado con bases teóricas y experimentales con agentes que inhiben la síntesis de ADN y bloquean la elongación de la cadena. El rompimiento de las dos hebras progenitoras ocurre con frecuencia en las conjunciones de grupos de replicones totalmente duplicados adyacentes a replicones no duplicados y al provocarse una lesión, en los sitios de unión se van a generar ICH

La hipótesis considera que existe reducción en la velocidad de desplazamiento de la horquilla de replicación del ADN, el cual genera un rompimiento ocasionado por un daño generando de esta forma extremos libres (dos nacientes y dos progenitores) de un racimo de replicones completamente duplicados y opuestos a los extremos libres progenitores del replicón adyacente que se encuentra sin duplicar (dos progenitores), como es normal durante el período S, en las uniones de la eucromatina y la heterocromatina. Sugiere que los rompimientos de la molécula de ADN de doble banda en estas conexiones, son formados y reunidos de manera espontánea y el sellado quizás es llevado a cabo por una topoisomerasa II, la cual ha sido localizada en diferentes eucariontes. En algunos casos la reunión y el sellado de las hebras no se da de manera normal y el rompimiento se sella por la unión entre hebras hijas del replicón duplicado con hebras progenitoras del replicón no duplicado y de la misma polaridad generando ICH cuando terminan de duplicarse. Este intercambio requiere de un sólo evento, el rompimiento es de doble hebra, el cual es consistente con los datos que muestran que los ICH son producidos en función lineal a la dosis del agente. Está claro que este es el mejor modelo propuesto para explicar la formación de ICH, sin embargo aunque tampoco existen evidencias directas, es de gran valor y presenta buenas expectativas desde el punto de vista molecular de dichos eventos (Fig. 18).

1.7. Micronúcleos

En años recientes el método de micronúcleos (MN) ha sido usado para detectar efectos genotóxicos en linfocitos humanos y en exfoliación celular de diversos tipos de epitelio de las cavidades oral (Högstedt, 1984, Stich *et al.*, 1985 en: Tolbert *et al.*, 1992), bronquial, de vejiga y uréteres urinarios, corvix y esófago (Nair, *et al.*, 1991, Tolbert *et al.*, 1992), nasal y tracto uterino (Tolbert *et al.*, 1992), para evaluar el daño genotóxico en poblaciones seleccionadas por estar en alto riesgo (Stich y Rosin, 1984)

Los MN se pueden originar por rompimientos cromosómicos (Díaz *et al.*, 1990). Surgen de las aberraciones cromosómicas (Arlett *et al.*, 1989, Gu *et al.*, 1992), por ejemplo, cromosomas rotos o completos así como isocromosomas (Heddie *et al.*, 1983, Gu *et al.*, 1992, Ren *et al.*, 1993, Slavotinek *et al.*, 1993, Stopper *et al.*, 1994), que dan lugar a la formación de fragmentos acéntricos (Arlett *et al.*, 1989), que no son incorporados en los núcleos de las células hijas al momento de la división celular (Heddie *et al.*, 1983, Arlett *et al.*, 1989, Gu *et al.*, 1992, Ren *et al.*, 1993, Slavotinek *et al.*, 1993) o a errores en la segregación como una consecuencia de defectos del huso (Díaz *et al.*, 1990, Gu *et al.*, 1992), o por células incapaces de desarrollar una mitosis normal como resultado de no disyunción (Slavotinek *et al.*, 1993), ocasionando el surgimiento de cromosomas que no migran a los polos (Díaz *et al.*, 1990), representando un parámetro establecido de alteración genómica (Arlett *et al.*, 1989; Gu *et al.*, 1992). También se ha propuesto que los MN o las células binucleadas son debidas a un bloqueo de la citocinesis (Kolachana y Smith, 1994) en células de la capa basal, donde el daño genotóxico de este tipo puede ser significativo como un riesgo indicado en la etiología de enfermedades neoplásicas (Nair *et al.*, 1991). Se ha visto que éstos aumentan con la edad y son más frecuentes en mujeres que en hombres (Richard *et al.*, 1994).

Se ha propuesto que los MN pueden ser una de las pruebas más sencillas para evaluar daños genotóxicos en células expuestas a agentes que alteran el ADN (Arllett *et al.*, 1989), ha mostrado tener la ventaja de que el efecto de los mutágenos principalmente clastógenos (Kolachana y Smith, 1994) pueden ser utilizados en ensayos *in vitro* (Arllett *et al.*, 1989, Kolachana y Smith, 1994) e *in vivo* (Kolachana y Smith, 1994) y su frecuencia es considerada un método sensible de evaluación de exposición clastogénica (Slavutsky y Knuutila, 1989)

La prueba de MN puede detectar clastógenos y venenos del huso y ha sido ampliamente usado como una medida de aberraciones cromosómicas en células expuestas a mutágenos (Evans, 1988). Están expresados en células que han sufrido al menos una división nuclear después de la inducción del daño (Ren *et al.*, 1993). Los MN son fácilmente detectados en células en interfase como pequeñas partículas de cromatina intracitoplasmáticas (Hogstedt, 1984) cercanas al núcleo principal (Migliore *et al.*, 1991).

La inducción de MN, ha sido demostrada en eritrocitos (Hogstedt *et al.*, 1983) y médula ósea de ratones y células de mamíferos *in vitro* (Hedde *et al.*, 1983), en linfocitos de sangre periférica (Countryman y Hedde 1976, Luomahaara y Norppa, 1994), en células de mucosa oral (Stich *et al.*, 1982) y en exfoliación de células uroteliales (Reali *et al.*, 1987) de individuos ocupacionalmente expuestos.

El método de micronúcleos en humanos, originalmente desarrollado por Fenech y Morley en 1985, ha mostrado ser una indicación simple y sencilla de daño al ADN en linfocitos causado por rayos X y mutágenos químicos (Vian *et al.*, 1993).

Datos publicados sobre la prueba de MN en estudios de monitoreo de grupos ocupacionalmente expuestos (Hogstedt *et al.*, 1981, 1983; Stenstrand 1985; Mäki-

Paakkanen 1987; Sorsa et al., 1988, Sarto et al., 1990), mostraron que ésta proporciona información convincente (Ren et al., 1993)

La prueba de MN en exfoliación celular de mucosa oral, es una técnica innovadora para evaluar el daño en poblaciones expuestas a agentes genotóxicos (Stich y Rosin, 1983, Stich et al., 1985) En linfocitos humanos, esta técnica recientemente ha sido introducida para monitoreos biológicos de poblaciones humanas expuestas a agentes mutagénicos y carcinogénicos (Sarto et al., 1990)

1.8. Índices de replicación y mitótico

La alteración en la cinética de proliferación celular (CPC) de linfocitos y el índice mitótico, han sido usados en genética toxicológica para evaluar la citotoxicidad de los compuestos químicos tanto *in vitro* como *in vivo* (Rojas et al., 1993)

El índice mitótico y la cinética de proliferación celular de linfocitos también han sido propuestos como parámetros para la evaluación de actividad antineoplásica (Rojas et al., 1993)

En paralelo con otros ensayos como los intercambios de cromátidas hermanas y las aberraciones cromosómicas la CPC ha sido usada para detectar la genotoxicidad de agentes químicos (Rojas et al., 1992) y de muestras de aeropartículas de ciudades con gran contaminación, donde se observó una pronunciada reducción en metafases de segunda y tercera divisiones y una elevada frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas (Hahnagy et al., 1986)

El índice de replicación, es otro criterio que permite evaluar si los agentes genotóxicos están alterando el ciclo de división celular, lo cual puede ser detectado

mediante una alteración de la frecuencia de metafases de primera, segunda o tercera divisiones (Hadnagy et al., 1986)

Por otro lado, puesto que ya se tiene información de estudios realizados con respecto al aire contaminado y del peligro que éste representa para la salud de las poblaciones expuestas (Krishna et al., 1984) y conociendo que el petróleo y los productos químicos son considerados los mayores contaminantes ambientales, ya que estos contienen una complicada mezcla de varios agentes químicos que causan mutaciones y cánceres (Olin et al., 1987), surge la preocupación del daño que estén causando en los trabajadores que se encuentran expuestos a los vapores que se desprenden durante su refinación.

En vista de que publicaciones de estudios de monitoreo genético *in vivo*, de mortandad y epidemiológicos realizados en trabajadores de refinería y petroquímicas y de análisis de aeropartículas en estudios *in vitro*, para evaluar el daño ocasionado por la exposición durante su trabajo, han sido llevados a cabo en Estados Unidos de América y en algunos países de Europa, Asia y Japón. No hay reportes de estudios citogenéticos hechos en México, así como en el resto de los países latinoamericanos, por lo que resulta importante conocer y evaluar la forma como responden los individuos expuestos a los contaminantes en estos sitios, dadas las condiciones de seguridad e higiene en las refinerías y petroquímicas de nuestro país, ya que, de la información obtenida de la bibliografía consultada, existe un riesgo potencial de desarrollar enfermedades debido a la exposición del petróleo y sus productos.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo, es evaluar el posible daño citogenético en trabajadores de una refinería, mediante métodos citogenéticos *in vivo*, empleando para este trabajo la prueba de intercambio de cromátidas hermanas (Crossen, 1982) en cultivo de linfocitos de sangre periférica y complementándose con la prueba de micronúcleos en células de exfoliación de las cavidades orales y los índices de replicación y mitótico.

2. AREA DE ESTUDIO

Esta investigación se llevo a cabo con trabajadores de la refinería Miguel Hidalgo, ubicada cerca de la Ciudad de Tula de Allende en el estado de Hidalgo, en el km 27.5 de la carretera Jorobas-Tula

Tula de Allende, es el municipio número 76 del Estado de Hidalgo, representando el 1.62% de la superficie del mismo. Colinda al Norte con el Estado de México y con los municipios de Chapantongo, Tepetitlan y Tezontepec de Aldama, al Este con Tezontepec de Aldama, Tlaxcoapan, Atitalaquia y Atotonilco de Tula, al Sur con Atotonilco de Tula y Tepeji del Rio de Ocampo y al Oeste con Tepeji del Rio de Ocampo y el Estado de México. La ciudad de Tula, se encuentra al 2 040 metros sobre el nivel del mar, teniendo un clima templado subhúmedo con lluvias en verano y semiseco templado el resto del año. La temperatura promedio anual es de 17.6° C. La ciudad, tiene una población de 73,713 habitantes (36,226 hombres y 37,487 mujeres), la cual se ha incrementado en un 200% desde 1970 (INEGI, 1994).

La economía de la región está basada principalmente en la agricultura, ganadería, turismo e industria.

La agricultura ocupa una superficie de 4 578 hectáreas, predominando los cultivos de maíz, frijol, pasto-forraje, alfalfa, nopal tunero, así como en menor proporción los de jitomate y chile. Durante la época de invierno, en la región se cultivan trigo y avena (INEGI, 1994).

En la ganadería, destaca la crianza de ganado bovino, porcino, ovino, caprino, equino, avícola (incluye gallinas, pollos y guajolotes) y apícola (INEGI, 1994).

La industria turística cuenta con una zona arqueológica perteneciente a la cultura tolteca, la cual es visitada por turistas nacionales y extranjeros. También se

tienen balnearios de aguas termales y parques de diversión donde se puede acampar, los cuales constituyen una gran atracción para los visitantes (INEGI, 1994)

La actividad industrial en la zona esta conformada principalmente por la refinería, debido a que, desde su construcción en 1971, atrajo muchas industrias pequeñas, las cuales se instalaron alrededor de ésta, trayendo a la región un crecimiento comercial importante, ya que, Tula se convirtió en el centro de distribución de hidrocarburos de varios estados del centro del país (PEMEX, 1980)

Es por esto que, la función principal de la ubicación de la refinería en este sitio, fue con la finalidad de ayudar a descongestionar el área metropolitana de las industrias que contaminan la atmósfera, además de servir como una refinería auxiliar al dejar de operar la de Azcapotzalco, para abastecer de hidrocarburos al Distrito Federal y la Zona Metropolitana principalmente, así como a otros sitios (PEMEX, 1980)

La construcción de la refinería se inició en el año de 1971, ocupando 640 hectáreas de una zona dedicada al cultivo de riego y temporal, entrando en operación la primera etapa en el año de 1976. Está integrada por 9 plantas, donde se llevan a cabo diferentes funciones físicas y reacciones químicas para la obtención de petróleo, gasolinas, gases, azufre y otros compuestos que se encuentran en el "brudo". Además cuenta con oficinas donde se realizan funciones de servicios auxiliares, administrativos, terminales y unidades complementarias (PEMEX, 1987)

Las modernas operaciones de una refinería son muy complejas, ya que cada una posee su propio y único esquema del proceso, que está determinado por el equipo disponible, los costos de operación y la demanda del producto. Para la refinería de Tula, esta complejidad esta dada por las plantas, servicios auxiliares, edificios administrativos, terminales y unidades complementarias que la integran, las

cuales, tienen un orden de acuerdo con la función que realizan y con el tipo de producto que reciben para procesarlo y destilarlo.

Las plantas que la integran son la combinada, que se consiera que ocupa el número uno, debido a que a ella llega el "trudo" Está compuesta por la unidad de destilación atmosférica y la de vacío Recibe 150 mil barriles de crudo por día proveniente de los campos del sureste, de donde se obtienen gasolinas, turbosinas para aviones y kerosinas sin refinar, así como residuos de alta viscosidad, la reductora de viscosidad, que tiene por objeto abatir la viscosidad de 41 mil barriles por día de residuos de la planta combinada, para poderlo manejar con más facilidad y utilizarlo como combustible, principalmente en la planta termoeléctrica de la Comisión Federal de Electricidad que se encuentra cercana a la refinería, la desintegradora catalítica, de donde se obtienen, a partir de los gasóleos de la sección de destilación al vacío, gas licuado, gasolinas con alto índice de octano y otros hidrocarburos de gran valor comercial, como propilenos y butilenos Su capacidad es de 40 mil barriles por día. La tratadora y fraccionadora de hidrocarburos, procesa gasolinas procedentes de las hidrodeshulfuradoras, con el fin de separar los hidrocarburos ligeros de los más pesados, su capacidad es de 36 mil barriles por día, la reformadora de naftas, con capacidad de proceso de 30 mil barriles por día, tiene por objeto mejorar las características de las gasolinas, mediante la formación de hidrocarburos cíclicos; la hidrodeshulfuradora de naftas. A razón de 36 mil barriles por día, elimina los compuestos de azufre contenidos en los destilados procedentes de la planta combinada; la recuperadora de azufre, tiene por objeto la separación del azufre proveniente de los compuestos obtenidos en las plantas hidrodeshulfuradoras. Fue diseñada para una capacidad de 160 toneladas por día de producción; Las hidrodeshulfuradoras de destilados intermedios Se tienen dos unidades de 25 mil barriles por día cada una, para efectuar la eliminación del azufre contenido en las kerosinas y diesel provenientes de la destilación efectuada en la planta combinada y la de tratamiento de efluentes. Es donde, para cumplir con las disposiciones gubernamentales relativas a la prevención y el control de la contaminación de las

aguas, los efluentes de los drenajes sanitario, químico y aceitoso de la refinería, se someten a tratamiento especial, de acuerdo con sus características, antes de enviarse al Río Tula (PEMEX, 1980)

Servicios auxiliares, es el área donde se realiza la generación de energía eléctrica y de vapor, tratamiento de aguas, quemadores, tratamiento de condensados y sistema de aire de plantas y de instrumentos.

Edificios administrativos, está conformado por el edificio técnico-administrativo, laboratorio, central contra incendio, clínica de emergencia, oficinas, aulas y talleres para capacitación de personal y superintendencia general de construcción.

La zona de terminales, es donde se realizan funciones de recepción y distribución de gas licuado y destilados. Además es aquí en donde está la terminal de almacenamiento de propano refrigerado

El complejo llamado unidades complementarias, es el área de almacenamiento para 5 millones de barriles, trampas de diablos, almacenes, talleres de mantenimiento, espuelas y peine de vías, unidad habitacional para empleados, técnicos medios y obreros, unidad deportiva y sistema de abastecimiento de agua (pozos artesanos), oleoducto, gasoducto, 2 poliductos, acueducto y emisor general (PEMEX, 1980).

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 Protocolo del trabajo de campo

Se realizaron varias visitas al área de estudio para conocer y evaluar de que forma se ha modificado el lugar donde se construyó la refinería, así como, de que

manera ha sido afectado el ambiente en las poblaciones aledañas a causa de los deshechos producidos por ésta y por todas las industrias instaladas en la zona.

Se hicieron entrevistas al azar con pobladores nativos de la zona de estudio, para recoger de propia voz, como se ha visto beneficiado o afectado su estilo de vida desde la instalación de la refinería

Se llevaron a cabo visitas afuera de la refinería, para realizar entrevistas con los trabajadores que aceptaron voluntariamente constituir el grupo expuesto, así como, en las poblaciones pertenecientes al municipio de Tula, para conformar el grupo testigo de este trabajo

Como primer paso se les aplicó un cuestionario (Anexo 1) a los integrantes de los dos grupos, para obtener información de sus datos generales (nombre, edad, sexo, estado civil), así como de sus hábitos y costumbres (alimentación, enfermedades padecidas, adicción al alcohol, cigarros y drogas) y de esta manera conocer todas las variables a considerar en el análisis de los resultados. Todos los datos que se obtuvieron fueron utilizados para formar los grupos para el análisis estadístico correspondiente

Para la prueba de intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos, se les tomó 3 ml de sangre y para la de micronúcleos se les hizo un raspado de las paredes de la cavidad oral con un abatelenguas

Para el análisis de intercambio de cromátidas hermanas y para los índices mitótico y de replicación, se monitorearon 21 trabajadores de la Refinería Miguel Hidalgo, 19 hombres y 2 mujeres, con un promedio de edad de 37 ± 2.08 años y 12.71 ± 1.52 años de servicio, que forman el grupo de individuos ocupacionalmente expuestos.

El grupo testigo fue de individuos de las poblaciones de Tula de Allende, San Marcos, El Llano 1a y 2a Sección, Tultengo y La Colonia, Hidalgo, para la prueba de ICH e índices mitótico y de replicación en linfocitos de sangre periférica. Este quedó integrado por 15 mujeres y 4 hombres con un promedio de edad de 26.11 ± 1.69 años (Fig 19).

En el análisis de micronúcleos en células de mucosa de la cavidad oral, el grupo ocupacionalmente expuesto estuvo integrado por 9 individuos con un promedio de edad de 37.78 ± 2.17 años y con una antigüedad de laborar en la refinería de 13.33 ± 1.29 años. El grupo testigo quedó conformado por 7 individuos con un promedio de edad de 24.43 ± 1.98 años. Todos ellos viven en las poblaciones aledañas a la refinería.

Se dieron dos pláticas informativas a los donadores voluntarios tanto del grupo expuesto como del grupo testigo, sobre el peligro que representa estar expuestos a una atmósfera tan contaminada como la de la refinería.

Se les practicó un examen médico y se elaboró una historia clínica para evaluar el aspecto epidemiológico y de esta manera confirmar que no padecieran alguna enfermedad que fuera a influir en los resultados.

Los resultados de la prueba de ICH se les dió a conocer por escrito, se les entregó una fotografía de sus cromosomas en metafase y les fue interpretado el resultado obtenido del mismo.

3.2 Protocolo para intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica.

a) Cultivo de linfocitos

En 3 ml de medio de cultivo (Gibco) se agregaron 8 gotas de sangre

heparinizada más 0.4 ml de fitohemaglutinina (Gibco). Se incubaron durante 24 horas a 37° C. A las 24 horas se agregaron 100 µl de bromodesoxiuridina (BrdU), continuándose el cultivo a la misma temperatura. A las 70 horas de iniciado éste, se adicionaron 100 µl de colchicina, volviendo a colocar los frascos con el cultivo a 37° C y dejando éstos hasta las 72 horas.

b) Cosecha de linfocitos

Las muestras fueron pasadas a tubos de centrifuga y se centrifugaron a 1000 revoluciones por minuto (rpm) por 10 minutos. Se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el botón con cloruro de potasio (KCl) 0.075 M a 37° C, dejándose reposar durante 20 min a 37° C. Transcurrido este tiempo, las muestras se volvieron a centrifugar a 1000 rpm durante 10 min, deshechándose el sobrenadante y resuspendiendo el botón con fijador metanol-ácido acético (3:1) a 4° C, dejándose en reposo a temperatura ambiente. Se volvió a centrifugar a 1000 rpm por 10 min, deshechando el sobrenadante y resuspendiendo el botón con fijador metanol-ácido acético por 5 veces, hasta obtener un sobrenadante traslúcido y un botón blanquecino.

Finalmente se resuspendió el botón en 0.5 ml de fijador y se goteron las muestras sobre portaobjetos limpios a 1.5 m de altura, dejándose secar las laminillas al aire.

c) Tinción de laminillas

Se colocaron las preparaciones en una caja de Koplín con 0.002 g de colorante fluorocromado bis-benzimidazol Hoechst 33258 disuelto en 100 ml de agua destilada, durante 40 min manteniéndose en la obscuridad. Después de lavaron las laminillas con agua corriente y se secaron a temperatura ambiente. Se les aplicó una monocapa de citrato de sodio salino y un cubreobjetos y se expusieron a luz negra durante 1 hora. Se enjuagaron con agua corriente y se colocaron en una solución de citrato de sodio salino a 60° C por 1 h. Posteriormente se enjuagaron las laminillas

con agua de la llave y se secaron a temperatura ambiente. Se tiñeron con colorante Giemsa (Merck), preparado con un amortiguador de fosfatos (1:9) durante 4 minutos, enjuagándose las laminillas con agua de la llave y se dejaron secar.

d) Análisis de intercambios de cromátidas hermanas al microscopio

Antes de iniciar la lectura, las preparaciones fueron reetiquetadas con una clave, procediéndose a registrar al microscopio los intercambios de cromátidas hermanas, considerando los intercambios distales como un evento y los intercalares como 2 eventos. Se llevó a cabo, la lectura de 25 metafases de segunda división y se anotaron los intercambios encontrados en éstas.

e) El índice de replicación

Se hizo la lectura de 100 metafases consecutivas donde se registraron las de primera, segunda y tercera divisiones, utilizando para este caso la ecuación propuesta por Ivett y Tice (1982)

$$IR = m_1 + 2m_2 + 3m_3 / 100$$

Donde m_1 es igual a metafases de primera, m_2 de segunda y m_3 de tercera divisiones y 100 al total de metafases analizadas

f) El índice mitótico

Se realizó el conteo de 5,000 células por individuo, leyéndose 750 células en 4 laminillas, de cada donador. La fórmula aplicada en este estudio es la propuesta por Rojas et al. (1992)

$$IM = \text{Número de metafases (100)} / \text{Número de células observadas}$$

Donde el número de metafases corresponde a las encontradas en el total del número de células analizadas (5,000).

3.3 Protocolo para micronúcleos en la mucosa oral

a) Obtención de las muestras de mucosa oral

Previo enjuague bucal con agua, con un abatelenguas se hicieron raspados en ambas mejillas de la mucosa oral y se extendieron las muestras sobre portaobjetos limpios y desengrasados haciéndolo de manera semejante a un frotis de sangre, marcando cada portaobjeto e indicando a que mejilla correspondía la muestra (izquierda o derecha), las cuales fueron perfectamente extendidas sobre los portaobjetos y se dejaron secar al aire durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se fijaron con metanol-ácido acético frío (4° C) (3 1), dejándose evaporar a temperatura ambiente

b) Tinción de laminillas

Las laminillas se colocaron en cajas de koplín con agua destilada a temperatura ambiente durante 7 min. Transcurrido este tiempo, se pasaron a HCl 1N a temperatura ambiente durante 10 min, de donde se sacaron y se transfirieron a HCl 1 N a 60° C durante otros 10 minutos. Después se volvieron colocar en agua destilada a temperatura ambiente durante 7 min dejándose secar al aire.

Se tiñeron las laminillas con reactivo de Schiff durante 1 hora y 40 minutos. Se sacaron las preparaciones y se enjuagaron con agua corriente y se secaron al aire.

Se realizaron las observaciones correspondientes al microscopio, revisándose 3,000 células de cada individuo, se hicieron las anotaciones correspondientes del número de células con micronúcleos, células binucleadas y total de micronúcleos observados. Se leyeron 750 células de cada preparación obtenida.

3.4 Análisis estadístico de los resultados

Para el análisis estadístico a los resultados obtenidos de las pruebas de intercambio de cromátidas hermanas, micronúcleos, células binucleadas y los

índices de replicación y mitótico, se aplicó la prueba de "t" de Student y para la cinética de proliferación celular se utilizó la prueba χ^2 de modificada.

4. RESULTADOS

Los datos obtenidos del cuestionario aplicado a los individuos del grupo expuesto a los vapores durante la refinación del petróleo, así como los del grupo testigo de este estudio, con respecto a su edad, ocupación, años de servicio, adicción al alcohol y/o al cigarro, enfermedades que padecen, medicamentos que toman, así como abortos ocurridos en las parejas, se señalan en la tabla XX. Todos ellos fueron donadores de muestras de sangre para la prueba de ICH y solo algunos de la de mucosa oral para el ensayo de MN.

En la tabla XXI se presentan los datos generales de las edades, años de servicios, adicción al cigarro y/o al alcohol, frecuencias de ICH y el error estándar, del grupo expuesto a los vapores durante la refinación del petróleo. La frecuencia de ICH promedio de este grupo fue de 6.43 ± 0.48 , observándose un intervalo de 5.20 ± 0.43 a 8.36 ± 0.6 con un promedio de edad de 37 años. En el grupo testigo, el promedio de ICH fue de 5.24 ± 0.44 , con un intervalo de 3.52 ± 0.30 a 6.76 ± 0.61 . El promedio de edad fue de 26.11 años (Tabla XXII).

Los resultados evidencian que hubo un aumento en la frecuencia de ICH del grupo expuesto, al ser comparado con el grupo testigo, los cuales fueron estadísticamente significativos cuando se aplicó la prueba de "t" de Student a $p < 0.001$ (Tabla XXIII).

Se compararon las frecuencias de ICH y sus errores estándar entre individuos del grupo expuesto fumadores que estuvo formado por 9 hombres con promedios de

40 años de edad y 14 78 años de antigüedad y una frecuencia de ICH de de 6.50 ± 0.52 y no fumadores que lo integraron 10 hombres y 2 mujeres con promedios de 34 75 años de edad y 11.17 años de servicio y una frecuencia de ICH de 6.38 ± 0.44 , valores que al aplicarles la prueba de **"t" de Student** no fueron significativos (Tabla XXIV).

Se hizo un análisis de la frecuencia de ICH y sus errores estándar encontrados en los individuos del grupo expuesto con respecto a la antigüedad que tienen de laborar en la refinería y se integraron tres subgrupos. El primero estuvo formado por 8 individuos con antigüedades entre 1 a 10 años de servicio, obteniéndose un promedio de ICH de 6.10 ± 0.42 , con una media de edad de 29.12 años. El segundo, con antigüedad entre 11 y 20 años, lo constituyeron 10 sujetos quienes tuvieron un valor de ICH de 6.69 ± 0.53 , y de edad de 40.5 años. El tercero, lo conformaron 3 individuos con antigüedades de 21 a 30 años y un promedio de ICH de 6.54 ± 0.44 y la edad de fue de 46.3 años.

No se observó una frecuencia estadísticamente significativa entre los subgrupos de individuos expuestos con respecto a la edad y la antigüedad, cuando se aplicó la prueba de **"t" de Student** (Tabla XXV, Fig. 20).

Los resultados obtenidos de la cinética de proliferación celular evidenciaron que para el grupo testigo, los promedios de metafases observadas fueron de 26.32 de primera, 46.84 de segunda y 26.84 de tercera divisiones, mientras que en el expuesto se encontraron 23.86 de primera, 29.90 de segunda y 46.24 de tercera divisiones. Al aplicar la prueba de χ^2 a los valores en 100 metafases, registrando las que se encuentran en primera, segunda y tercera divisiones se obtiene una $p > 0.10$ lo que implicaría que no hay diferencias significativas entre los testigos y los expuestos (Tabla XXVI), profundizando en el análisis de los valores reales, se nota que en los testigos hay 26, 47 y 27 metafases en primera, segunda y tercera divisiones, mientras que en los expuestos son 24, 30 y 46 respectivamente (Tabla XXVII), lo que mostró

una posible aceleración del ciclo, lo que condujo a descomponer la tabla de χ^2 en varias formas y obtener la χ^2 para cada una de ellas. Se puede notar que al separar las de primera más segunda divisiones, contra las de tercera, hay diferencias significativas entre los testigos y los expuestos (Tabla XXVIII), entonces se procede al análisis de las de tercera división contra las de segunda y las de tercera contra las de primera, para constatar de donde procede la diferencia y claramente se detecta entre las de segunda y tercera divisiones con χ^2 cuya $p < 0.05$ (Tabla XXIX).

Los valores de los índices de replicación (IR) y mitótico (IM), fueron para el testigo el IR de 2.00 y el IM de 0.65. En el grupo expuesto el IR fue de 2.22 y el IM fue de 0.019, los cuales no fueron significativos al aplicar la prueba de "t" de Student (Tabla XXX).

Las frecuencias observadas en células de descamación de mucosa oral de células binucleadas fueron para el grupo testigo de 0.32 ± 0.10 y para el expuesto de 0.45 ± 0.06 (Tabla XXXI) y de micronúcleos en el grupo testigo fue de 0.26 ± 0.06 y en el expuesto fue de 0.76 ± 0.23 (Tabla XXXII y Fig. 21).

Se aplicó la prueba de "t" de Student a los promedios generales de micronúcleos y de células binucleadas, que no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla XXXIII y Fig. 21).

5. DISCUSION

Los humanos están permanentemente expuestos a un ambiente contaminado, donde la industrialización, el tráfico y el crecimiento de las grandes ciudades debido a la urbanización, son los factores más importantes que intervienen en el aumento de la contaminación atmosférica con gases y partículas que son peligrosos para la salud de las poblaciones que allí viven, siendo la inhalación crónica de una gran variedad

de contaminantes del aire la causa principal en el desarrollo de enfermedades del sistema respiratorio no malignas o de cáncer de pulmón (Seemayer *et al.*, 1987).

El avance tecnológico y el desarrollo industrial, han tenido como consecuencia que en estas zonas el aire esté muy contaminado por compuestos que resultan mutagénicos (Tokiwa *et al.*, 1973; Pitts *et al.*, 1977; Talcott y Wie 1977, Atfheim y Möller 1979; Löfroth 1981), carcinogénicos (Leiter y Shear, 1942, Hueper *et al.*, 1962; Epstein *et al.*, 1979, Thrane *et al.*, 1987; Karakaya *et al.*, 1991) y teratogénicos (Thrane *et al.*, 1987; Karakaya *et al.*, 1991), para las personas ocupacionalmente expuestas (Schpköler 1983)

Efectos adversos como citotoxicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad causados por el aire contaminado, son de especial importancia en estudios que se han realizado, para evaluar su peligrosidad sobre la salud de las poblaciones humanas. Es por esto, que los monitoreos citogenéticos en poblaciones expuestas a una atmósfera altamente contaminada, constituyen un criterio confiable para detectar de que forma están siendo afectados ante la presencia de éstos en sus centros de trabajo (Sobti *et al.*, 1993), donde los cultivos de tejido o de células ofrecen ventajas importantes en la elucidación de los mecanismos de acción a niveles celular y molecular (Seemayer *et al.*, 1984)

Se sabe que hay factores ambientales que influyen en la variabilidad de la frecuencia de ICH observada de cada individuo, como son la condición social, tratamientos médicos, hábitos personales, consumo de café, de alcohol y de cigarro, ocupación laboral, herencia genética (Lambert *et al.*, 1982), talla, peso corporal, sexo, edad, alimentación, estado inmunológico, enfermedades padecidas, dietas (Shallenberger *et al.*, 1992), estado de hidratación y psicológico del sujeto (Lambert *et al.*, 1982), los cuales llevan a que no todos los humanos respondan de la misma manera y al mismo tiempo ante el ataque de agentes genotóxicos, datos que fueron importantes de considerar al momento de realizar el análisis estadístico de los

resultados obtenidos en este estudio (Tabla XX), ya que es conocido el hecho de que hay discrepancias que se llegan a presentar en estudios ocupacionales de grupos expuestos a los mismos contaminantes, pero en sitios geográficos distantes donde se aplican las mismas pruebas citogenéticas y los resultados pueden ser contradictorios.

Las condiciones atmosféricas como presión y humedad, la composición de la atmósfera, determinada por la presencia y la concentración de contaminantes, la luz y el ruido, son factores ambientales que también probablemente influyen en la respuesta que presentan los individuos ante los productos tóxicos, donde, en el caso de exposición humana el grado de daño hecho por el agente puede variar fuertemente si la exposición es a través de la piel, por inhalación o por ingestión.

Los trabajadores de las refinerías como el grupo estudiado, están expuestos a una mezcla compleja de gases y vapores derivados de los procesos de refinación del petróleo, así como de los productos que se obtienen, a disolventes orgánicos y a metales pesados, donde algunos de estos compuestos se ha descrito que tienen actividad mutagénica y carcinogénica (Hostedt et al., 1981). Debido a que el trudo^o es una mezcla compleja, la cual varía considerablemente en composición de acuerdo con el yacimiento de donde es extraído, pero que entre sus principales componentes están los hidrocarburos alifáticos y algunos aromáticos (Ellenton y Hallet, 1981).

Por lo observado en este grupo expuesto a agentes genotóxicos, es probable que haya un proceso de selección, en donde, debido a la exposición crónica se vaya sucediendo una fase de adaptación, determinada principalmente por una respuesta inmunológica eficiente, donde los más fuertes puedan ser menos susceptibles a sufrir daños severos y por lo tanto sobrevivir por más tiempo en este medio sin que su salud sea seriamente afectada, mientras que aquellos que presentan un sistema inmunológico deficiente, es posible que desarrollen un sinnúmero de enfermedades, que les impidan mantenerse activos. Estos comentarios están apoyados en los resultados del estudio epidemiológico que se realizó en este trabajo, donde el

examen médico no evidenció que los individuos integrantes del grupo expuesto presentarían problemas de salud, observándose que no se encontraron casos de cáncer, problemas de vías respiratorias y de aparato digestivo, a pesar de ser consumidores de alcohol y cigarro, caracterizándose en su mayoría, por practicar algún deporte, ser de complexión física fuerte y atlética, a diferencia de los resultados arrojados del examen médico practicado en el grupo testigo, donde se manifestaron casos de hipertensión, obesidad y neurológicos

Estos resultados no concuerdan con informes epidemiológicos realizados en poblaciones expuestas a agentes genotóxicos, los cuales han mostrado que los hidrocarburos alifáticos resultan tóxicos para el hombre (Young et al., 1977, Kulig y Rumack, 1981, Dice et al., 1982, Saulbury et al., 1984, Arena, 1987, Cunninham et al., 1987, Sandmark et al., 1989), pero no se ha observado que sean mutagénicos en estudios *in vitro* utilizando cepas de *Salmonella*, mientras que mezclas de hidrocarburos alifáticos y aromáticos, si han probado ser mutagénicas en *Salmonella* y además se ha visto que inducen la formación de ICH en células de ovario de criceto chino (Elleton y Hallet, 1981)

Otras investigaciones han mostrado que mezclas que contienen hidrocarburos aromáticos con 1 a 3 anillos, entre los que se han encontrado naftalenos, bifenilos, fluorenos, fenantrenos y antracenos, ocasionan mayor toxicidad y baja respuesta mutagénica, mientras que aquellas que poseen hidrocarburos aromáticos de 4 a 7 anillos como criseno, benzantraceno, fenilantraceno y benzopireno, causaron mayor mutagenicidad en cepas de *Salmonella*, que fue incrementada al incorporar la fracción S9 (Elleton y Hallet, 1981)

En estudios citogenéticos realizados en individuos ocupacionalmente expuestos a hidrocarburos en refinarias, se reportan incrementos en la formación de MN en células de médula ósea y en eritoblastos en limpiadores de tanques donde se almacena petróleo (Högstedt et al., 1981), así como aberraciones cromosómicas

(siendo los rompimientos cromatídicos los más frecuentes) en células de médula ósea y linfocitos humanos, en personas que están en contacto con los vapores que se desprenden de las máquinas y a hidrocarburos aromáticos ((Högstedt et al . 1981, Mark-Vendel et al . 1981, Zhou et al . 1986, Sobti y Bhardwaj, 1993) Round et al. (1962) en células de la conjuntiva y Lewtas (1983) en linfocitos de obreros expuestos a los vapores de la gasolina, también describen aumento de aberraciones cromosómicas Asimismo, Lewtas (1983) en células de ovarios de criceto chino y Keane et al (1991) en células V79 expuestas a los gases del diesel, encuentran elevación de ICH

Con los datos anteriores es posible considerar que probablemente también para el hombre, las fracciones que contienen hidrocarburos aromaticos, sean las que estén causando el incremento en la frecuencia de ICH encontrado en el grupo expuesto en este trabajo, donde el intervalo de ICH observado (Tabla XXI) es mayor que el obtenido en el grupo testigo (Tabla XXII), lo que está indicando una cantidad mas elevada de intercambios de cromátidas hermanas por metafase en los individuos expuestos, este hecho es importante dado que esta prueba se considera como de diagnóstico temprano para evaluar el riesgo que implica el contacto con este tipo de compuestos, por lo cual es posible considerar que existe peligro potencial que puede redundar en la inducción de cáncer, padecimiento que aún no se manifiesta en estos trabajadores, según los datos aportados por el estudio epidemiológico llevado a cabo.

Por lo tanto, el presente análisis citogenético, efectuado en este grupo de trabajadores, ha mostrado, que la exposición a los vapores del petróleo, los convierte en un grupo de riesgo para desarrollar enfermedades que pongan en peligro su vida, y como ya se mencionó, aunque se desconoce el significado biológico de los ICH (Wolff et al . 1974; Kato 1980), esta prueba ha resultado muy útil en estudios de monitoreo genético, debido a que responde a concentraciones muy bajas (hasta 10 veces menos), que las que se necesitan para producir aberraciones cromosómicas (Wolff, 1974 Perry y Evans, 1975; Lambert et al . 1982), por ello probablemente los

ICH son un daño no tan severo que sufre la célula, el cual no impide que ésta continúe dividiéndose normalmente sin pérdida de material genético de una generación a otra, como ocurre con las aberraciones cromosómicas y los micronúcleos.

Se sabe que la edad tiene efecto sobre la formación de ICH en linfocitos humanos (Khalil et al., 1994) y de micronúcleos (Hoffman et al., 1984, Högstedt 1984), principalmente más marcado en mujeres que en hombres (Richard et al., 1994) y que esto puede deberse a una acumulación de exposición a mutágenos en el tiempo de vida y causar daños al huso mitótico (Díaz et al., 1990). Sin embargo en este trabajo, la edad no es un factor que aparentemente influya para dar resultados estadísticamente significativos, ya que, al integrar subgrupos de donadores expuestos, el promedio de edades varía considerablemente entre ellos así como la antigüedad de trabajar en la refinería pero no así la frecuencia de ICH, que no fue significativa al aplicarles la prueba de "t" de Student entre ellos (Tabla XXV y Fig. 20).

Los resultados de este estudio (Tabla XXIII), difieren de los descritos por Khalil et al. (1994), en un monitoreo realizado en obreros de una refinería en Zarka, Jordania, donde no encontraron en el grupo expuesto aumento significativo en las frecuencias de ICH. Estas diferencias probablemente estén dadas por la heterogeneidad del grupo estudiado en la refinería de PEMEX, el cual está constituido por mecánicos, pintores, barrenderos, soldadores, limpiadores de tanques y encargados de ventas de los productos que se obtienen, quienes debido a las labores que desempeñan se desplazan por toda la planta en áreas descubiertas y probablemente esto cause en algunos casos mayor exposición a distinta concentración de los agentes genotóxicos que se encuentran en el aire, que aquellos obreros que se encuentran en un solo sitio, en áreas cubiertas y ventiladas. Trabajadores que además de estar crónicamente expuestos a las partículas que respiran en una atmósfera contaminada, sufren también una exposición dérmica

provocada por las sustancias que utilizan para realizar sus labores, como son gasolinas, disolventes, pinturas, aceites, desinfectantes, soldaduras y otras sustancias, sin un equipo de protección adecuado, factores que probablemente también estén influyendo en la respuesta significativa observada

Igualmente, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre fumadores y no fumadores del grupo expuesto al comparar las frecuencias de ICH de los dos subgrupos (Tabla XXIV), debido probablemente a que los efectos del cigarro están enmascarados por la exposición a elevadas concentraciones de otros compuestos mutagénicos derivados del petróleo (Sadurska *et al.*, 1989)

Se ha descrito que el cigarro tiene efecto directo en el aumento de la frecuencia de ICH en fumadores (Murthy, 1979, Hopkin y Evans, 1980, Lambert *et al.*, 1982), lo cual podría ser debido a que éste induce alteraciones en el material genético (Hopkin y Evans, 1980), aunque en ensayos *in vivo* esta regla no siempre prevalece, mientras que, estudios epidemiológicos han demostrado que el cigarro induce cáncer de garganta y pulmón, efisema pulmonar y bronquitis crónica, pero con respecto a este grupo de trabajadores, no se observaron síntomas causados por el hábito de fumar, cuyos efectos probablemente sean desplazados o neutralizados por otros compuestos, o bien como se mencionó anteriormente, debido a la exposición crónica a que están sujetos, su respuesta inmunológica sea muy eficiente para atenuar los daños causados por el cigarro.

De los resultados obtenidos, es posible inferir que en este estudio, la edad de los individuos expuestos, la antigüedad que tienen de laborar en la refinería (Tabla XXV y Fig. 20), el consumo de alcohol y de cigarro, no son factores que influyan para aumentar significativamente las frecuencias de ICH del grupo, sino que esto se debe a la exposición crónica a mezclas complejas que se forman en las atmósferas de la refinería.

En la evaluación de la cinética de proliferación celular, en el grupo testigo se observaron 26.32 % de metafases de primera, 46.84 % de segunda y 26.84 de tercera divisiones. Con respecto al grupo expuesto los valores encontrados fueron del 23.86 % de metafases de primera, 29.90 % de segunda y 46.24 % de tercera divisiones, teniéndose una pronunciada reducción de metafases de segunda división y un aumento considerable de tercera división, lo que implica que en los linfocitos de los donantes expuestos a los vapores, se está llevando a cabo un estímulo mayor que en los testigos, lo cual repercute en el incremento de células que han realizado tres ciclos celulares en el lapso que deberían realizar dos (Tabla XXVI), resultados que al aplicarles la prueba de χ^2 fueron estadísticamente significativos a $p < 0.05$ (Tablas XXVIII y XXIX).

En la cinética de proliferación celular del grupo testigo se observa que tuvo un comportamiento normal, aproximado al planteamiento hipotético de que en un cultivo celular donde no interfieren compuestos genotóxicos se presentan en menor cantidad metafases de primera y tercera divisiones y en mayor proporción de segunda. (Rojas *et al.*, 1992) Este comportamiento esta dado porque algunos linfocitos son estimulados rápidamente, realizando tres ciclos celulares en el tiempo en que deberían de efectuar dos, lo que permite observar metafases de tercera división, mientras que la mayoría de ellos comienzan a dividirse 24 horas después que los primeros alcanzando a realizar dos ciclos celulares y las metafases de primera división están dadas por linfocitos que se estimulan tardíamente

Se sabe que hay agentes físicos y químicos que alteran el ciclo celular de tal forma que pueden causar inhibición, retraso o adelanto de éste, lo cual va a depender del tipo de agente. Se ha demostrado que las radiaciones ionizantes y ultravioleta alteran la estructura del ADN, la colchicina inhibe la formación del huso mitótico, algunos antibióticos detienen la síntesis de proteínas y otros agentes impiden el crecimiento celular (Kihlman *et al.*, 1978).

Por lo tanto, probablemente los hidrocarburos que estén causando la aceleración en el ciclo celular del grupo expuesto de este trabajo, se comporten como algunos compuestos reportados en investigaciones llevadas a cabo, para evaluar la alteración al ciclo celular como el metronidazol que es un medicamento que se emplea en el tratamiento de *Trichomona vaginalis* (Cosar y Julou, 1959), *Entamoeba histolytica* (Powell et al., 1966) y *Giardia lamblia* (Khambatta, 1971) y como agente quimioterapéutico (Tally et al., 1975), se sabe que daña al ADN (LaRusso et al., 1977), es mutagénico en bacterias (Legator et al., 1975), incrementa la frecuencia de ICH en células intestinales de Criceto chino (Neal y Probst, 1984), induce tumores cancerosos y linfomas en ratas suizas, machos y hembras (Rustia y Shubik, 1972) e induce un aumento significativo en el índice de replicación y en la cinética de proliferación celular en linfocitos humanos *in vitro* (Elizondo et al., 1994).

Al representar gráficamente el índice de replicación (IR) de los dos grupos de este estudio, para el testigo los valores calculados se agrupan dentro del intervalo 1.78 a 2.30, observándose la mayor frecuencia en el intervalo de clase cuyos valores van de 1.95 a 2.20 y para el expuesto se encuentran de 0.96 a 2.69, teniéndose la mayor frecuencia entre 2.20 a 2.70. Los valores agrupados en intervalos de clases del testigo presentan una continuidad en los datos y un comportamiento que se acerca a una curva normal, mientras que para el expuesto se manifiesta una clara discontinuidad de éstos, además de que al compararlos contra los del testigo, se observan datos por debajo del valor mínimo (1,78) y por arriba del valor máximo (2.30) obtenidos, comportamiento que permite inferir que probablemente el daño que están causando los contaminantes a los individuos del grupo expuesto no es el mismo, ya que se observa que para aquellos individuos, cuya cinética de proliferación celular se retrasa, el valor que se obtenga del IR será menor, mientras que para los que presentan una aceleración en el ciclo celular, el IR será mayor (Tabla XXXII).

Los datos del índice de replicación del grupo testigo muestran un comportamiento que permite predecir que, aunque el tamaño de muestra aumente,

probablemente los valores se conserven dentro de este intervalo, mientras que para el grupo expuesto no se puede aseverar lo anterior, ya que, con base en los datos evidenciados en la gráfica, es impredecible el comportamiento que este grupo pueda tener y probablemente al aumentar la muestra éstos tengan mayores variaciones.

Estudios realizados *in vitro* para probar la genotoxicidad de hidrocarburos que se encuentran en muestras de aeropartículas colectadas de zonas con una elevada contaminación, han mostrado que los nitro-HAP que se forman en atmósferas oxidadas son mutágenos directos en la prueba de Ames, producen ICH en células de mamíferos y mutaciones en el locus HGPRT en células de ovario de criceto chino, cuya actividad se ve reducida cuando se adiciona la fracción S9, mientras que el resto de HAP, así como compuestos heterocíclicos y aminos se ha visto que requieren de activación metabólica para producir mutaciones en la prueba de Ames y en sistemas donde se emplean células de mamíferos en cultivo (Brooks *et al.*, 1981)

Por lo tanto, por los resultados observados se puede concluir que probablemente de los vapores y polvos que se desprenden durante la refinación del petróleo a la atmósfera, sean los nitro-HAP los que estén causando el aumento en las frecuencias de ICH, así como el adelanto en el ciclo de proliferación celular observado en este grupo de trabajadores, compuestos que son mutágenos directos, los cuales no requieren de activación metabólica para ejercer sus efectos genotóxicos (Krishna *et al.*, 1984) y que además sean agentes S-dependientes que requieren que la célula pase por la fase de síntesis de ADN, requisito indispensable para la formación de ICH, que representa un peligro latente para esta población a desarrollar algún tipo de cáncer, considerando que en la formación de tumores neoplásicos estudiados, se ha observado que hay una aceleración del ciclo celular (Hermann, 1981).

Los resultados de análisis citogenéticos en poblaciones expuestas son muy contrastantes, debido a que no siempre se obtiene una correlación directa de

frecuencias de alteraciones genómicas cuando se aplican más de una prueba en el mismo grupo como sucedió en este trabajo, donde se emplearon ensayos de intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos que evidenció una frecuencia estadísticamente significativa y de micronúcleos en células de descamación de mucosa oral donde no hubo un aumento significativo de la frecuencia de de micronúcleos (Tabla XXXI y Fig 21) y células binucleadas (Tabla XXXII y Fig 21) en el grupo expuesto con respecto al grupo testigo. Sin embargo, es importante mencionar que el tamaño de muestra en este último caso fue menor que para ICH, debido a que la muestra no se tomó al mismo tiempo y después no fue posible localizar nuevamente a todos los integrantes del grupo expuesto, ya que por la política de la empresa no se facilitó el estudio, por ello el tamaño de la población estudiada fue menor. Este comentario está apoyado en datos proporcionados por Díaz et al., (1990) quienes realizaron un monitoreo en un grupo de trabajadores de una fábrica de pinturas y sugieren que para la prueba de micronúcleos, cuando una muestra es pequeña, no es suficiente ni representativa de una población ocupacionalmente expuesta tan compleja, como es lo que ocurre con los trabajadores de la refinería, o bien, que el resultado negativo puede ser debido a que la vía oral no es la principal de incorporación de vapores de hidrocarburos, como ya se mencionó anteriormente que al ser ingeridos no causan daños tan severos como cuando son inhalados o bien como ocurre con algunos compuestos (Ribeiro et al., 1994), como en el caso del óxido de etileno (Et) que es un epóxido reactivo cuyas propiedades genotóxicas han sido ampliamente revisadas y está considerado probable carcinógeno humano (IARC, 1982) la exposición ocupacional a éste ha influido en el aumento de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos (IARC 1982, Högstedt et al., 1983; Sarto et al., 1990) y en la frecuencia de mutaciones puntuales en el HPRT (Tates et al., 1991), pero que en solución acuosa es transformado a un compuesto no mutagénico, el etilén glicol y el efecto no puede ser detectado al menos que la exposición sea aguda o en dosis altas (Jongeneelen et al., 1990; Sarto et al., 1990; Ribeiro et al., 1994).

Las evidencias presentadas aquí no mostraron un incremento estadísticamente significativo entre las frecuencias de células con MN y células binucleadas del grupo expuesto cuando se comparó con el testigo, al aplicar la *t*-de Student a $p < 0.001$, a pesar de que gráficamente se observa un incremento en el promedio general tanto de células binucleadas como de micronúcleos (Tabla XXXIII)

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Por el hecho de haber encontrado un incremento significativo en las frecuencias de ICH y una aceleración en la cinética de proliferación celular del grupo expuesto se concluye que la exposición a la mezcla compleja de gases y vapores que respiran durante las horas de trabajo, probablemente les cause daños a la salud en el futuro, si continúan realizando sus labores sin un equipo de protección adecuado y mientras la política de la empresa no realice cambios para que sus sistemas de seguridad y protección sean realmente eficientes

Por lo tanto, de existir variación en la concentración y cantidad de los agentes genotóxicos que se liberan hacia la atmósfera durante la refinación del petróleo, a los cuales está expuesto este grupo, se recomendaría que el personal que está en áreas de mayor riesgo, se les realicen exámenes citogenéticos de rutina que permitan evaluar su estado de salud así como el daño que estén sufriendo. De resultar positivos los estudios sería conveniente que la persona fuera removida a áreas de menor riesgo. Esta propuesta se apoya en los resultados obtenidos por Sram *et al.* (1983), en trabajadores expuestos a hidrocarburos que presentaron elevada frecuencia de aberraciones cromosómicas, los cuales al ser cambiados de áreas de alto riesgo a otras de menor peligro, redujeron notablemente la cantidad de aberraciones cromosómicas.

Aunque la salud en general de los trabajadores expuestos fue satisfactoria, hay la necesidad de mejorar las condiciones de seguridad y sanidad, ya que dados los resultados que se obtuvieron, se sugiere que el daño está ocurriendo, lo cual constituye una evidencia que permite proponer que el personal necesita contar con un equipo adecuado que los proteja y de esta manera, lograr que los efectos de los gases tóxicos sean menores.

De los resultados obtenidos del presente estudio y de reportes de monitoreos genéticos realizados en trabajadores expuestos a los vapores del petróleo, donde se ha mostrado que están en peligro de desarrollar cáncer, se corrobora que constituyen un grupo de alto riesgo (Sobti et al., 1993), ya que parece probable que el peligro potencial de manifestar enfermedades debido a exposición a los productos del petróleo es alta en trabajadores expuestos por periodos largos. Considerando las observaciones de Sram et al (1983) que el remover al personal de su área de exposición se reduce significativamente la cantidad de aberraciones cromosómicas, un seguimiento de análisis citogenéticos podría ser llevada a cabo en esta población y en el momento de observar una alta frecuencia de ICH podría ser cambiada y colocada en un área de menor riesgo.

7. REFERENCIAS

- Abe S. y Sasaki M. 1977. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* **58**: 1635-1641.
- Adonis M. y Gil L. 1993. Mutagenicity of organic extracts from Santiago (Chile) airborne particulate matter. *Mutat. Res.* **292**: 51-61.
- Albrechcinski T. M., Michalovia M. J. y Gibson T. I. 1985. Atmospheric reactions of polynuclear aromatic compounds as measured in a smog chamber. en: Crebelli R., Fuselli S., Conti G., Conti L. y Carere A. 1991. Mutagenicity spectra in bacterial strains of airborne and engine exhaust particulate extracts. *Mutat. Res.* **261**: 237-248.
- Alfheim I. y Møller M. 1979. Mutagenicity of long-range transported atmospheric aerosols. *Sci. Total Environ.* **13**: 275-278.
- Alsberg T., Stenberg U., Westerholm R., Strandell M., Rannug U. Sundvall A., Romert L., Berson V., Pettersson B., Tofgard R., Franzén B., Jonsson M., Gustafsson J. A., Egeback K. E. y Tejfe G. 1985. Chemical and biological characterization of organic material from gasoline exhaust particles. *Environ. Sci. Technol.* **19**: 43-50.
- Anderson D., Francis A. J., Godbert P., Jenkinson P. C. y Butterworth K. R. 1991. Chromosome aberrations (CA), sister chromatid exchanges (SCE) and mitogen-induced blastogenesis in cultured peripheral lymphocytes from 48 control individual smpled 8 times over 2 years. *Mutat. Res.* **250**: 467-476.

- Anderson H. R., Macnair R. S. y Ramsey J. D. 1985. Deaths from abuse of volatile substances: a national epidemiological study. *Br. Med. J.* **290**: 304-307.
- Arena J. M. 1987. Hydrocarbon poisoning -current management. *Pediatr. Ann.* **16**: 879-883
- Arlett C. F., Ashby J., Fielder R. J. y Scott D. 1989 Meeting report micronuclei: origins, applications and methodologies a workshop sponsored by the health and safety executive held in manchester. May 23-25, 1988. *Mutagenesis* **4**: 482-485
- Arey J., Harger W. P., Helmig D. y Atkinson R. 1992. Bioassay-directed fractionation of mutagenic PAH atmospheric photooxidation products and ambient particulate extracts. *Mutat. Res* **281**: 67-76
- Auerbach C., Moutschen-Dahmen M. y Moutschen J. 1977 Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat. Res* **39**: 317-362.
- Austin H., Cole P. y McCraw D. S. 1986. A case-control study of leukemia at an oil refinery. *J. Occup. Med* **28**: 1169-1173.
- Ballarín C., Sarto F., Giacomelli L., Battista-Bartolucci G. y Clonfero E. 1992. Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat. Res.* **280**: 1-7.
- Bandana G. B. 1993 Cell division, chromosomal damage and micronucleus formation in peripheral lymphocytes of healthy donors: related to donor's age. *Mutat. Res* **295**: 135-148.
- Bass M. 1978. Death from sniffing gasoline. *N. Engl. J. Med.* **299**: 203.

- Beckman L. y Norderson I. 1986. Interaction between some common genotoxic agents. *Hum. Hered.* **36**: 397-401.
- Bender N. A., Griggs H. G. y Bedford J. S., 1974. Recombinational DNA repair and sister-chromatid exchanges. *Mutat Res.* **24**: 117-123.
- Block A. W. 1982. Sister chromatid exchange methodology; en: Wolff S. (Ed) **Sister Chromatid Exchange**. Alan R. Liss, New York. 13-32.
- Bravo M. P., Calero D. R. y Condo M. 1987. Professional occupation in petrochemical industries and bladder cancer in males. *Arch. Esp. Urol.* **40**: 632-634.
- Brooks A. L., Shimizu R. W., Li A. P., Benson J. M. y Dutcher J. S. 1981. The induction of sister chromatid exchanges by environmental pollutants: relationship of SCE to other measures of genetic damage en Wolff S. (En). **Sister Chromatid Exchange**. Alan R. Liss. New York.
- Carnow B. W. 1978. The "urban factor" and lung cancer: cigarette smoking or air pollution. *Environ. Health Perspect.* **22**: 17-21.
- Carrano A. V., Harrison L. B., Mazal B. H., Minkler J. L. y Cohort F. 1980. Sister - chromatid exchanges in petroleum refinery workers. *Environ Mutagen.* **2**: 263 (Abstract).
- Caselli M. 1992. **La Contaminación Atmosférica Causas y Fuentes. Efectos sobre el Clima, la Vegetación y los Animales**. Siglo XXI Editores, México. pp. 191.
- Choppin G. R., Jaffe B., Summerlin L. y Jackson L. 1971. *Química*, Publicaciones Cultural. México, pp. 502-520.

- Chrisp C. E. y Fisher G. L. 1980 Mutagenicity of airborne particles. *Mutat. Res* **76**: 143-164.
- Cleaver J. E. 1981. Correlations between sister chromatid exchange frequencies and replicon sizes. *Exp. Cell Res* **136**: 27-30.
- Comings D. E. 1971. The distribution of sister chromatid at mitosis in Chinese hamster cells. *Chromosoma* **29**: 428-433.
- Conney A. H., Welch R., Kuntzman R., Chang R., Jacobson M., Munro-Faure A. D., Peck A. W., Bye A., Pland A., Popper P. J., Finster M. y Wolff J. A. 1971. Effects of environmental chemicals on the metabolism of drugs, carcinogens and normal body constituents in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **179** 155-172.
- Cossar P. y Julou L. 1959 Activite de 1-(hydroxy-2-ethyl)-1-metil-2-nitro-5-imidazole (8823RP) vis-a-vis des infections experimentales a *Trichomonas vaginalis*, *Ann. Inst. Pasteur*, **96** 629-633
- Countryman P. I. y Heddle J. A. 1976. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutat. Res.* **41**. 321-332.
- Crebelli R., Fuselli S., Meneguz A., Aquilina G., Conti L., Leopardi P., Zijno A., Baris F. y Carere A. 1988. *In vitro* and *in vivo* mutagenicity studies with airborne extracts. *Mutat. Res* **204**: 565-573.
- Crebelli R., Fuselli S., Conti G., Contil L. y Carere A. 1991. Mutagenecy spectra in bacterial strain of airborne and engine exhaust particulate extractos. *Mutat. Res.* **261**: 237-248.

- Crossen P. E. 1982. SCE in lymphocytes. En. Wolff S (Ed.) **Sister Chromatid Exchange**. Alan R. Liss, Nueva York. 175-193.
- Cunningham S. R., Dalzell G. W. N. y McGirr P. 1987. Myocardial infarction and primary ventricular fibrillation after glue sniffing. *Br. Med. J.* **294**: 749-740
- Das B. D. 1988. Factors that influence formation of sister chromatid exchanges in human blood lymphocytes. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **19**: 43-86
- de Flora S., Bagnasco M., Izzotti A., D'Agostini F., Pala M. y Valerio F. 1989. Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons fractions extracted from urban air particulates. *Mutat. Res.* **224** 305-318.
- de Raat W. K. y de Meijere F. A. 1988. The mutagenicity of ambient air particles from local traffic and distant sources during episodes with moderate photochemical air pollution. *Sci. Total Environ.* **73**: 159-179
- Devore G. y Muñoz-Mena E. 1984. **Química Orgánica**. Publicaciones Cultural. México pp. 734.
- Díaz S., Fonseca G. y Fernández Y. 1990. Analysis of lymphocytes and oral mucosa cell micronuclei in Cuban paint industry workers. *Hereditas* **113**: 77-80.
- Dice W. H., Ward G., Kelley J. 1982. Pulmonary toxicity following gastrointestinal ingestion of kerosene. *Ann. Emerg. Med.* **11**: 138-142.
- Doll R. 1978. Atmospheric pollution and lung cancer. *Environ. Health Perspect.* **22**: 23-31.

- Dreisbach, R. H. y Robertson, W. O. 1988. Manual de Toxicología Clínica: prevención, diagnóstico y tratamiento. Hidrocarburos destilados del petróleo: queroseno, destilado disolvente y gasolina. El Manual Moderno, México. 13, 556.
- Edling C., Hellquist H. y Ödkvist L. 1988. Formaldehyde and nasal mucosa Br. J. Ind. Med. **42**: 570-571.
- Elizondo G., Montero R., Herrera J. E., Hong E. y Ostrosky-Wegman P. 1994. Lymphocyte proliferation kinetics and sister chromatid exchanges in individuals treated with metronidazole Mutat. Res. **305**. 133-137.
- Ellenton J. A. y Hallet D. J. 1981. Mutagenicity and chemical analysis of aliphatic and aromatic fractions of prudhoe bay crude oil and fuel oil No. 2. J. Toxicol. Environ Health **8** 959-972
- EMS (Environmental Mutagen Society) 1975. Environmental mutagenic hazards, Science **187**: 503-514.
- Epstein S. S., Fujii K. y Asahina S. 1979. Carcinogenicity of a composite organic extract of urban particulate atmospheric pollutants following subcutaneous injection in infant mice. Environ. Res. **19**: 163-176
- Evans J. H. y O'Riordan M. L. 1975. Human peripheral blood lymphocytes for analysis of chromosome aberrations in mutagens test. Mutat. Res. **31**: 135-148.
- Evans H. J. 1988. Mutation cytogenetics: post, present and future. Mutat. Res. **204**: 355-363.

- Fenech M. y Morley A. A. 1985. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat Res.* **147**: 29-36.
- Flodin V., Soderfeldt B. y Noorlind-Brage H. 1988. Multiple sclerosis, solvents and pets: case-referent study. *Arch. Neurol.* **45**: 620-623.
- Franchini I., Magnani F. y Mutti A. 1983. Mortality experience among worker. *Scand. J. Work. Environ. Health* **9** 247-252.
- Gamble J., William J. y Stephen M. 1987. Epidemiological-environmental study of a diesel bus garage workers acute effects of NO₂ and respirable particulates on the respiratory system. *Environ. Res* **42** 201-214.
- Gibson T. L. 1982. Nitro derivates of polynuclear aromatic hydrocarbons in airborne and source particulate matter. *Atmos. Environ* **16** 2037-2040
- Giron-Hurtado E. 1989. **Sustancias tóxicas en el ambiente** YCYT. México Vol. 11, **154**, 12-14.
- Gosselin R, Hodge H, Smith R. 1976. *Clinical toxicology of Commercial products*, 5a. Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 189.
- Goulden F. y Tipler M. M. 1949. Experiments on the identification of 3,4-benzopyrene in domestic soot by means of the fluorescence spectrum en: McDow S. R., Giger W., Burtscher H., Schimidt-Ott A. y Siegmann H. C. 1990. Polycyclic aromatic hydrocarbons and combustion aerosol photoemission. *Atmospheric Environ.* **24 A**; **12**: 2911-2916.
- Grant W. M. 1986. **Toxicology of the eye**. Charles C, Thomas, Springfield, pp. 90.

- Gu Z. ., Zhong B. ., Nath B., Whong W. ., Wallace W. E. y Ong T. M. 1992. Micronucleus induction and phagocytosis in mammalian cells treated with diesel emission particles. *Mutat. Res.* **279**: 55-60.
- Gunnarsson L. G y Lindberg G. 1989. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden 1970-83 and solvent exposure. (letter) *Lancet*, **1**: 958.
- Hadnagy W., Seemayer N. H. y Tomingas R. 1986. Cytogenetic effects of airborne particulate matter in human lymphocytes *in vitro*. *Mutat. Res.* **175**: 97-101.
- Hadnagy W., Seemayer N. H., Tomingas R. e Ivanfy K. 1989. Comparative study of sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations induced by airborne particulates from an urban and a highly industrialized location in human lymphocyte cultures. *Mutat. Res.* **225**: 27-32.
- Harris W. R., Chess E. K., Okamoto D., Remsen J. F. y Later D. W. 1984. Contribution of nitropyrene to the mutagenic activity of coal fly ash. *Environ. Mutagen.* **6**: 131- 134.
- Hawkes C. H., Cavanagh J. B y Fox A. J 1989. Motoneuron disease: disorder secondary to solvent exposure. *Lancet* **2**: 73-76
- Heddle J. A. M. , Hite B., Kirkhart K., Movournin J. T. Macgregor G. W. Newel y Salamone M. F. 1983. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity, a report of the U. S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* **123**: 61-118.
- Hein H.O., Suandicani P. y Gyntelberg F. 1990. Mixed solvent exposure and cerebral symptoms among active and retired workers: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53-75 years. *Acta Neurol. Scand.* **81**: 97-102.

- Helmes C. T., Atkinson D. L., Jaffer J., Sigman C. C., Thompson K. L., Kelsey M. Y., Kraybill H. F. y Munn J. Y. 1982. Evaluation and classification of the potencial carcinogenicity of organic air pollutants. *J. Environ. Sci. Health, A*, **17**: 321-389.
- Hermann M. 1981. Synergistic effects of individual polycyclic aromatic hydrocarbons of the mutagenicity of their mixtures. *Mutat. Res.* **90**: 399-409.
- Hiramatsu Y., Nishimura T., Tanabe K. y Matsushita E. 1986. Mutagenicity of the photochemical reaction products of pyrene with nitrogen dioxide. *Mutat. Res.* **172**: 19-27.
- Hodgson E. 1980. Chemical and environmental factors affecting a metabolism of xenobiotics. En: Hodson E. y Guthrie F. (Eds.) **Introduction to biochemical toxicology**. Elsevier, Nueva york, pp. 143-161
- Hodgson M. J., Furman J. y Ryan C. 1989. Encephalopathy and vestibulopathy following short-ter, hidrocarbon exposure. *J. Occup. Med.* **31**: 51-54.
- Hoffman M., Hagberg S., Karlsson A., Nilsson J., Ranstam J. y Högstedt B. 1984. Inorganic lead exposure does not effect lymphocytes micronuclei in car radiator repair workers. *Hereditas*, **101**: 223-226.
- Högstedt B., Gullberg B., Mark-Vendel E., Mitelman F. y Skerfving S. 1981. Micronuclei and chromosome aberrations in bone marrow cells and lymphocytes of human exposed aminly to petroleum vapors. *Hereditas* **94**: 179-187.
- Högstedt B., Guilberg B., Hedner K., Kolnig A. M., Mitelman F., Skerfving S. y Windergren B. 1983. Chromosome aberration and micronuclei in bone marrow

cell and peripheral blood lymphocytes in human exposed to ethylene oxide. *Hereditas*, **98**: 105-113.

Högstedt B. 1984. Micronuclei in lymphocytes with preserved cytoplasm - a method for assessment of cytogenetic damage in man. *Mutat. Res.* **130**: 63-72.

Holliday R. A. 1964. A mechanism for gene conversion in fungi. *Genet. Res.* **5**: 282-304.

Hopkin J. M. y Evans H. J. 1980. Cigarette smoke induced DNA damage and lung cancer risk. *Nature*, **283**: 388-390.

Hueper W. C., Kotin P., Tabor E. C., Payne W. W., Falck H. y Sawicki E. 1962. Carcinogenic Bioassay on air pollutants. *Arch. Pathol.* **74**: 89-116.

Hughes T. J., Pellizzari E., Little L., Sparacino C. y Kolber A. 1980. Ambient air pollutants. collection chemical characterization and mutagenicity testing. *Mutat. Res.* **76**: 51-83.

IARC, 1982. Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in human. *IARC Monographs, Suppl.* **4**: 227-228.

IARC 1983. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. *IARC Lyon. Vol.* **32**.

IARC. 1987. Benzene. *IARC Monograf. Eval. Carcinog. Risks. Human Suppl.* **7**: 120-122.

- INEGI. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, Gobierno del Estado de Hidalgo y H. Ayuntamiento Constitucional de Tula de Allende 1994. Cuaderno Estadístico Municipal. México, pp. 105
- Ingram A. J. y Grasso P. 1987. Nuclear enlargement produced in mouse skin by carcinogenic mineral oils, *J. Appl. Toxicol.* **7**: 289-295.
- Ishii Y. y Bender M. A. 1980. Effects of inhibitors of DNA synthesis on spontaneous and ultraviolet light-induced sister-chromatid exchange in Chinese hamster cells *Mutat. Res.* **79**: 19-32.
- Ivett J. L. y Tice R. R. 1982. Average generation time: a new method of analysis and quantitation of cellular proliferation kinetics. *Environ. Mutagen.* **4**: 358 (Abstract)
- James G. H. y Handwerk 1982. **Refinación del Petróleo. Tecnología y Economía.** Reverte, España, pp. 1-8.
- Jongeneelen F. J., van Leewen F. C., Oosterink S., Anzion R. B. M., van der Loop F. y van Venn H. G. 1990. Ambient and biological monitoring of cokeoven workers: determinants of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *British J. Industrial Med.* **47**: 454-461.
- Kames R. M., Rives G. D., Perry J. M., Bell D. A., Paylor R. F., Goodman R. G. y Claxton L. D. 1984. Mutagenic changes in dilute wood smoke as it ages and reacts with ozone and nitrogen dioxide: an outdoor chamber study. *Environ. Sci. Technol.* **18**: 523-530.
- Karakaya A. E., Sardas S. y Sun M. 1991. Sister chromatid exchanges in furniture workers exposed to unsaturated polyester resins. *Arch. Toxicol. Suppl.* **14**: 307-310.

- Kato H. 1973. Induction of sister chromatid exchanges by UV light and its inhibitions by caffeine. *Exp. Cell. Res* **82**: 383-390.
- Kato H. 1977. Mechanims for sister chromatid exchanges and their relation to the production of chromosomal aberrations. *Chromosoma* **59**: 179-191.
- Kato H. 1980. Evidence that the replication point is the site of sister chromatid exchange. *Cancer Genet. Cytogenet.* **2**: 69-77.
- Katsantoni A., Nakov S., Antoniadou-Koumatov Y. y Cote G. B. 1986. The effects of sereve mixed environmental pollution on human chromosomes, *J. Med Genet.* **23**: 452-455.
- Kawai T., Yamaoka K., Uchida Y. e Ikeda M. 1990. Benzene exposure in a Japanese petroleum refinery *Toxicol. Letters* **52**: 135-139.
- Kawai T., Yasugi T., Mizunuma K., Watanabe T., Shi-Xiong C., Mei-Yuan H., Li-Qiang X., Jiang-Bi Q., Beng-Zong Y. e Ikeda M. 1992. Occupational dimethyl formamide exposeute Monomethylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **63**: 455-460.
- Keane M. J., Xing S. G., Harrison J. C. Ont T. y Wallace W. K. 1991. Genotoxicity of diesel-exhaust particles dispersed in simulated pulmonary surfactant. *Mutat. Res.* **260**: 233-238.
- Khalil A. M., Qassem W. y Kamal O. M. 1994. No significant increase in sister chromatid exchanges in cultured blood lymphocytes from workers in a large oil refinery. *Mutat. Res.* **312**: 187-191.

- Kihlman B. A., Natarajan A. T. y Andersson H. C. 1978. Use of the 5-bromodeoxyuridine labelling technique for exploring mechanisms involved in the formation of chromosomal aberrations. *Mutat. Res* **52**: 181-198.
- Khambatta R. B. 1971. Metronidazole in giardiasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **65**: 487-489.
- Kinsella A. R. y Radman M. 1978. Tumor promotor induces sister chromatid exchanges: relevance to mechanism of carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. **75**: 6149-6153
- Kolachana P. y Smith M. T. 1994. Induction of Kinetochore-positive micronuclei in human lymphocytes by the anti-fungal drug griseofulvin. *Mutat. Res.* **322**: 151-159.
- Kolman A., Naslund M. y Calleman C. J. 1986. Genotoxic effects of ethylene oxide and their relevance to human cancer. *Carcinogenesis*, **7**: 1245-1250
- Kreiger R. A. y Harry V. F. 1983. Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister-chromatid exchanges in human lymphocytes cultures. *Mutat. Res.* **120**: 51-55-
- Krishna G., Nath J. y Ong T. 1984. Correlative genotoxicity studies of airborne particles in *Salmonella typhimurium* and cultured human lymphocytes. *Environ. Mutagen.* **6**: 585-592.
- Krøkke A., Schmid R. y Zablsen K. 1991. Liver, lung and kidney homogenates used as an activation system in mutagenicity studies of airborne particles and of expectorate and urine samples exposed workers in a coke plant. *Mutat. Res.* **259**: 49-65.

- Kucerová M., Polívková Z. y McGregor V. 1985. Effect of environmental factors on induced chromosome aberrations in newborns. *Mutat. Res.* **143**: 271-274.
- Kulig K. y Rumack B. 1981. Hydrocarbon ingestion. *Curr. Top. Emerg. Med.* **3**: 1-5.
- Lambert B., Lindblad A., Holmberg K. y Francesconi D. 1982. The use of sister chromatid exchange to monitor human populations for exposure to toxicologically harmful agents en: Wolff S. 1982. **Sister Chromatid Exchange**. Wiley Nueva York. pp. 149-181.
- Lankas G. R., Baxter C. S y Christian R. T. 1978. Effect of alkane tumor-promoting agents on chemically induced mutagenesis in cultured V79 Chinese hamster cells. *J. Toxicol. Environ. Health* **4**: 37-40.
- LaRusso N F., Tomasz M., Müller M. y Lipman R. 1977. Interaction of metronidazole with nucleic acids *In vitro*. *Mol. Pharmacol.* **13**: 872-882.
- Latt S. A. 1973. Microfluorometric detection of deoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes. *P. N. A. S. (U.S.A.)* **70**: 3395-3399.
- Latt S. A. 1974. Sister chromatid exchanges, indices of human chromosome damage and repair; detection by fluorescence and induction by mitomycin- C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**: 3162-3166.
- Latt S. A. y Wohleb, J. C. 1975. Optical studies of the interaction of 33258 Hoechst with DNA, chromatin and metaphase chromosomes. *Chromosoma*, **52**: 297-316.
- Lawter P. J. y Waller R. E. 1978. Trends in urban air pollution in the United Kingdom in relation to lung cancer. *Environ. Health Perspect.* **22**: 71-73.

- Legator M. S., Connors T. H. y Stoeckel M. 1975. Detection of mutagenic activity of metronidazole and niridazole in body fluids of humans and mice. *Science* **188**: 1118-1119.
- Leiter J., Shimkin M. B. Y Shear M. J. 1942. Production of subcutaneous sarcomas in mice with tras extracted from atmospheric dusts. *J. Nat. Cancer Inst.* **3**: 167-174.
- Levis A. G. y Bianchi V. 1982. Mutagenic and cytogenic effect of chromium compounds, en: Langard S (Ed). *Biological and environmental aspects of chromium*, Elsevier, Amsterdam, pp. 171-208.
- Levy S., Nocentini S. y Billardov C. 1983. Induction of cytogenetic effects in human fibroblast cultures after exposure to formaldehyde or X-ray. *Mutat. Res.* **119**: 309-317.
- Lewtas J. 1983. Evaluation of the mutagenicity and carcinogenicity of motor vehicle emission in short-term bioassays. *Environ. Health Perspect.* **47**: 141-152.
- Linz D. H., de Garmo P. L. y Morton W. E. 1986. Organic solvent-induced encephalopathy in industrial painters. *J. Occup. Med.* **28**: 119-125.
- Liou S. F. H., Jacobson-Kram D., Poirier M. C., Nguyen D., Stricklan P. T. y Tockman M. S. 1989. Biological monitoring of fire fighters: sister chromatid exchange and polycyclic aromatic hydrocarbon - DNA adducts in peripheral blood cells. *Cancer Res.* **49**: 4929-4935.
- Lockard J. M., Viau C. J., Lee-Stephens C., Caldwell J. C., Wojciechowski J. P., Enoch H. G. y Sabharwal P. S. 1981. Induction of sister chromatid exchanges

and bacterial revertants by organic extracts of airborne particles. *Environmental mutagenesis* **3**: 671-681.

Löfroth G. 1981. Comparison of the mutagenic activity in carbon particulate matter and in diesel and gasoline engine exhaust, en. Waters M. D., Shandu S. S., Lewtas-Huisingh J., Claxton L. y Nesnow S. (Eds), **Short-term bioassay in the analysis of complex environmental mixtures II** Plenum. Nueva York, pp. 319-336

Luomahaara S. y Norppa H. 1994. Induction of micronuclei in cultured human lymphocytes treated with vinblastine before and after mitogen stimulation. *Mutat. Res.* **324**: 29-34.

Ma T. H. y Harris M. M. 1988. Review of the genotoxicity of formaldehyde. *Mutat. Res.* **196**: 37-59

Mäki-Paakkanen J. 1987. Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges in blood lymphocytes after occupational exposure to low levels of styrene. *Mutat. Res.* **189**: 399-406.

Mark-Vendel E., Högstedt B., Skerfving S. y Mittleman F. 1981. Location of chromosome aberrations in bone marrow cells of individuals exposed mainly to petroleum vapours. *Hereditas*, **95** 235-237.

Matsumoto H. e Inoue K. 1987. Mutagenicity of a polar portion in the neutral fraction separated from organic extracts of airborne particulates. *Arch. Environ. Contam. toxicol.* **16**: 409-416.

- McDow S. R., Giger W., Burtcher H., Schmidt-Ott A. y Siegmann H. C. 1990. Polycyclic aromatic hydrocarbons and combustion aerosol photoemission. *Atmospheric Environ.* **24 A.12**: 2911-2916.
- McGregor D. 1994. The genetic toxicology of toluene. *Mutat. Res.* **317**: 213-228.
- Mckee R. H., Amoroso M. A., Freeman J. J. y Przygoda R. T. 1994. Evaluation of the genetic toxicity of middle distillate fuels. *Environ. Mol. Mutagen.* **23**: 234-238.
- Mehlman M. A. 1991. Benzene health effects: unanswered questions still not addressed. *Am. J. Indust. Med.* **20**: 707-711.
- Meng Z. y Zhang L. 1990. Observation of frequencies of lymphocytes with micronuclei in human peripheral blood cultures from workers in a sulphuric acid factory. *Environ. and Mol. Mutagen.* **15**: 218-220.
- Menck H. R. 1974. Industrial air pollution: Possible effect on lung cancer. *Science*, **183**: 210-212.
- Migliore L., Parrini M., Sbrana Y., Biagini C., Battaglia A. y Loprieno N. 1991. Micronucleated lymphocytes in people occupationally exposed to potential environmental contaminants: The age effect. *Mutat. Res.* **256**: 13-20.
- Møller M., Hagen I. y Ramdahl T. 1985. Mutagenicity of polycyclic aromatic compounds (PAC), identified in source emissions and ambient air. *Mutat. Res.* **157**: 149-156.

- Morgan W. F. y Cleaver J. E. 1982. 3-amine benzamide synergistically increases sister chromatid exchanges in cells exposed to methane sulfonate but no to ultraviolet light. *Mutat. Res.* **104**: 361-366.
- Morris S. M. 1991. The genetic toxicology of 5-bromodeoxyuridine in mammalian cells. *Mutat. Res.* **258**: 161-188.
- Morrison R. T. y Boyd R. N. 1987. **Química orgánica**. Addison-Wesley Iberoamericana México. 1375 pp.
- Motykiewicz G., Hadnagy W., Seemayer N. H., Szeliga J., Tkocz A. y Chorazy M. 1991. Influence of airborne suspended matter on mitotic cell division. *Mutat. Res.* **260**: 195-202.
- Murthy P. B. K y Prema K. 1979. Sister chromatid exchanges in oral contraceptive user. *Mutat. Res.* **68**: 149-151.
- Nair V., Obe G., Nair J., Maru G. B., Bhide S. V., Pieper R. y Bartsch H. 1991. Evaluation of frequency of micronucleated oral mucosa cells as a marker for genotoxic damage in chewers of betel quid with or without tobacco. *Mutat. Res.* **261**: 163-168.
- Nakanishi Y. y Scheneider E. L. 1979. *In vivo* sister chromatid exchanges: a sensitive measure of DNA damage. *Mutat. Res.* **60**: 329-337.
- Nardini B. y Clonfero E. 1992. Mutagens in urban air particulate. *Mutagenesis*, **7**:6, 421-425.

- Natarajan A. T., Darroudi F., Bussman C. J. M. y van Kesteren-van Leeuwen A. C. 1983. Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic assays *In vivo* and *in vitro*. *Mutat. Res.* **122**: 355-360.
- Neal S. B. y Probst G. S. 1984. Assessment of sister chromatid exchange in spermatogonia and intestinal epithelium in Chinese hamster. *Basic Life Sci.* **29**: 613-628.
- Nelson W. L. 1958. Refinación del Petróleo: Composición del petróleo, Capítulo III. Reverte, España. 21-30.
- Nelson N. A., Van Peenen P. F. D. y Blanchard A. G. 1987. Mortality in a recent oil refinery cohort. *J. Occup. Med.* **29**: 610-612.
- Nierenberg D. W., Horowitz M. B. y Harris K. M. 1991. Mineral spirits inhalation associated with hemolysis, pulmonary edema, and ventricular fibrillation. *Arch. Inter. Med.* **151**: 1437-1440.
- Nishioka M. G., Howard C. C., Contos D. A., Ball L. M. y Lewtas J. 1988. Detection of hydroxylated nitro aromatic and hidroxilated nitro polycyclic aromatic compounds in an ambient air particulate extracts using bioassay-directed fractionation. *Environ. Sci. Technol.* **22**: 908-915.
- Norderson I., Beckman G., Beckman L., Rosenhall L. y Stjernberg N. 1980. Is exposure to sulphur dioxide clastogenic? *Hereditas* **93**: 161-164.
- Nowell P. C. 1960. Phytohaemagglutinin: An initiator of mitosis in normal human leukocytes. *Cancer Res.* **20**: 462.

- Oikawa A., Thoda H., Kanai M., Miwa M y Sugimura T. 1980. Inhibitors of poli (adenosine, diphosphate, ribose), polymerase induce sister chromatin exchanges. *Biochem Biophys Res Comm* **97**: 1311-1316.
- Olin R. G., Ahlbom A., Lindberg-Novier I., Norell A. E. y Spannare B. 1987. Occupational factors associated with astrocytoma. a case-control study. *Am. J. Ind Med.* **11**: 615-626
- Painter R. B. 1980. A replication model for sister chromatid exchange. *Mutat Res.* **70**: 337-341
- Painter R. B. 1982. A replication model for sister chromatid exchange. *Alan R. Liss. Nueva York.* **7**: 115-121.
- Passey R. D. 1922. Experimental soot cancer en: McDow S. R., Giger W., Burstcher H., Schmidt-Ott A y Siegman H. C. 1990. Polycyclic aromatic hydrocarbons and combustion aerosol photoemission. *Atmospheric environ* **24A**; **12**: 2911-2916.
- Pedersen E. A., Høgetveit C. y Andersen A. 1973. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer*, **12**: 32-41.
- PEMEX, 1980. Plantas de proceso y servicios auxiliares, administrativos y de apoyo. Refinería de Tula "Miguel Hidalgo". México, Folleto B-10.
- PEMEX, 1987. Superintendencia de química. Refinería de Tula "Miguel Hidalgo". México, Folleto A-7.
- Perry P. y Evans H. J. 1975. Cytological detection of mutagen, carcinogen exposure by chromatid exchange. *Nature* **258**: 121-124.

- Pitts J. N., Grosjean D., Mischke T. M., Simmon V. F. y Poole D. 1977. Mutagenic activity of airborne particulate organic pollutants. *Toxicol Lett.* **1**: 65-70.
- Rainaldi R. y Mariani T. 1982. The distribution of induced sister-chromatid exchanges: a tool for identifying agents directly interacting with DNA. *Mutat Res.* **103**: 333-337.
- Reali D., Di Marino F., Bahramandpour S. Carducci A., Barale R. Y Loprieno N. 1987. Micronuclei in exfoliated uterherial cells and urine mutagenicity in smokers. *Mutat. Res.* **192**: 145-149.
- Ren L., Zhang H., Yang J. y Zhang Z. 1993. A secuential study on the use of the cytokinesis-block micronucleus method in mouse splenocytes. *Mutat. Res.* **301**: 223-227.
- Ribeiro L. R., Salvadori D. M. F., Rios A. C. C., Costa S. L., Tates A. D., Törnquist M. y Natarajan A. T. 1994. Biological monitoring of workers ocupationally exposed to ethylene oxide. *Mutat. Res.* **313**: 81-87.
- Richard F., Muleria M. y Dutrillaux B. 1994. The frequency of micronuclei with X. Chromosome increases with age in human females. *Mutat. Res.* **316**: 1-7.
- Rodríguez de la Vega A., Casaco A. y García M. 1990. Kerosene-induced asthma. *Ann. Allergy* **64**: 362-363.
- Rojas E., Montero R., Herrera L. A., Sordo M., Gonsebatt M. E., Rodríguez R. y Ostrosky-Wegman P. 1992. Are mitotic index and lymphocyte proliferation kinetics reproducibile endpoints in genetic toxicology testing? *Mutat. Res.* **282**: 283-286.

- Rojas E., Herrera L. A., Sordo M., Gonsebatt M. E., Montero R., Rodríguez R. y Ostrosky-Wegman P. 1993. Mitotic index and cell proliferation kinetics for identification of antineoplastic activity. *Anti-Cancer Drugs* **4**: 637-640.
- Rounds D. E., Awa A. y Pmerat C. M. 1962. Effect of automobile exhaust on cell growth *in vitro*. *Arch. Environ Health* **5**: 319-324.
- Rustia M. y Shubik P. 1972. Induction of lung tumours and malignant lymphomas in mice by metronidazole. *J. Natl. Cancer Inst* **48**: 721-729.
- Sadurska B., Zielinsky W., Skalska-Hilgier E., Tudek B., Szczypka M. y Szymczyk T. 1989. Urine mutagenicity of petroleum plant workers. *Mutat. Res.* **224**: 147-150.
- Sandmark B., Broms Y. y Lofgren L. 1989. Olfactory function in painters exposed to organic solvents. *Scand J. Work Environ Health.* **15**: 60-63.
- Sarto F., Tomanin R., Giacomelli L., Iannini G. y Cupariggi A. R. 1990. The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide. *Mutat. Res.* **244**: 345-351.
- Saulsbury F. T., Chobanian M. C. y Wilson W. G. 1984. Child abuse: parenteral hydrocarbon administration. *Pediatric* **73**: 719-732.
- Sawicki E. 1976. Analysis of atmospheric carcinogens and their cofactors. Environmental pollution and carcinogenic risk. *ASERM.* **52**: 297-354.
- Schavartzman J. B. y Tice R. R. 1982. 5-Bromodeoxyuridine and its role in the production of sister chromatid exchange. En: Wolff S. (Ed.). **Sister Chromatid Exchange**. Alan R. Liss. Nueva York. 123-134.

- Schiffmann D. y Da Boni U. 1991. Dislocation of chromatin elements in prophase induced by diethylstilbestrol: a novel mechanism by which can arise. *Mutat. Res.* **246**: 113-122.
- Schlipkötter H. W. 1983. Lugthygenrische Probleme der Grossstadt, *Arcus*, **5**. 244-250.
- Schmid E., Göggelmann W y Bauchinger M. 1986. Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and **Salmonella typhimurium**, *Mutagenesis*, **1**: 427-431.
- Schnatter A. R., Theriault G., Katz A. M., Thompson F. S., Donaleski D y Murray N. 1992. A retrospective mortality study within operating segments of petroleum company. *Am. J. Ind. Med.* **22** 209-229
- Schneider L. K. y Calkins C. A. 1970. Sulfur dioxide induced lymphocytes defects in human peripheral blood cultures. *Environ. Res.* **3**: 473-483.
- Schürer C. C., Majojlovic N. y Seemayer N. H. 1980. Induction of "sister chromatid exchange" in human cells *in vitro* by the mutagenic effect of city-smog extract. *Mutat. Res.* **74**: 164-165.
- Schürer C. C., Seemayer N. H. y Manojlovic N. 1983. Induction of sister chromatid exchange in human lymphocytes *in vitro* by extracts of airborne particulate matter: comparison of samples from highly industrialized area followed up for several years. *Mutat. Res.* **113**: 347-353.
- Schuetzle D., Lee F. S. C., Prater T. J. y Tejada S. B. 1981. The identification of polynuclear aromatic hydrocarbon (PAH) derivatives in mutagenic fractions of diesel particulate extracts. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **9**: 93-144.

- Schwartz J. L., Banda M. J. y Wolff S. 1982. 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA) induces sister chromatid exchanges and delays in cell progression in Chinese hamster ovary and human cell lines. *Mutat. Res.* **92**: 393-397.
- Seemayer N. H., Manojlovic N., Schürer C. C. y Tomingas R. 1984. Cell cultures as a tool for detection of cytotoxic, mutagenic and carcinogenic activity of airborne particulate matter. *J. Aerosol. Sci.* **15**: 425-430.
- Seemayer N. H., Hadnagy W., Tomingas R. y Manojlovic N. 1987. Cell-and genotoxic activities of airborne particulates from a highly industrialized region: a survey over a period of 11 years (1975-1986). *J. Aerosol Sci.* **18**:6, 721-724.
- Seminario 1978. Women workers: Hazards in the jobs. AFLCIO American Federationist. Estados Unidos de Norteamérica.
- Shaffer D. A. 1977. Replication bypass model of sister chromatid exchanges and implications for Bloom's syndrome and Fanconi's anemia. *Hum. Genet.* **39**: 177-190.
- Shallenberger G. L., Acquavella F. J. y Donoleski D. 1992. An update mortality study of worker in three major United States refineries and chemical plantas. *British J of Ind. Med* **49**: 345-354.
- Siak J., Chan T. L., Gibson T. L. y Wolff G. T. 1985. Contribution to bacterial mutagenicity form nitro-PAH compounds in ambient aerosols. *Atmos. Environ.* **19**: 369-376.
- Slavotinek A., Perry P. E. y Summer A. T. 1993. Micronuclei in neonatal lymphocytes treated with the topoisomerase II inhibitors a etoposide. *Mutat. Res.* **319**: 215-222.

- Slavútsky Y. y Knuutila S. 1989 Micronucleus formation in different lymphocytes subpopulations in peplomycin-treated and control cultures. *Mutat. Res.* **219**: 257-261.
- Sobli C. P. y Bhardwaj K. D. 1993. Cytogenetic damage and occupational exposure: 11 exposure to petroleum exhaust. *Mutagenesis* **8**: 101-103
- Sorsa M., Perry L., Salomaa S., Nylund L. y Yager J. V. 1988 Biological and environmental monitoring of occupationally exposed workers. *Mutat. Res.* **129**: 77-88.
- Sram R. J., Dobias L., Pastorkova A., Rossner P. y Janca L. 1983 Effect of ascorbic acid prophylaxis on the frequency of chromosome aberrations in the peripheral lymphocytes of coal tar workers. *Mutat. Res.* **120**: 181-186.
- Stenstrand K. 1985. Effects of ionizing radiation on chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei in lymphocytes of smokers and non smokers. *Hereditas* **102**: 71-76.
- Stetka D. G. 1979. Further analysis of the replication bypass model for sister chromatid exchange. *Hum. Genet.* **49**: 63-69.
- Stetka D. G. Jr. 1982. Operative and Non-operative mechanisms of sister chromatid exchange. En: Wolff S. (Ed.). **Sister chromatid exchanges**. Alan R. Liss, Nueva York, pp 99-114.
- Stich H. F., Stich W. y Parida B. B. 1982. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high for oral cancer: betel quid chewers. *Cancer lett.* **17**: 126-134.

- Stich H. F. y Rosin M. P. 1983. Quantitating the synergistic effect of smoking on alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal cells. *Int. J. Cancer*, **31**: 305-308.
- Stich H. F. y Rosin M. P. 1984. Micronuclei in exfoliated human cells as a tool for studies in cancer risk and cancer intervention. *Cancer Lett.* **22**: 241-253.
- Stich H., Stich W. y Rosin M. 1985. The micronucleus test on exfoliated human cells. En: Tolbert P. E., Shy C. M. y Allen J. M. 1992. Micronuclei and other anomalies in buccal smears: methods development. *Mutat. Res.* **271**: 69-77.
- Stopper H., Eckert Y., Schiffmann D., Spencer L. D. y Caspary W. J. 1994. Is micronucleus induction by aneugens an early event leading to mutagenesis? *Mutagenesis* **9**:5, 411-416.
- Streitwieser A. J. y Heathcock C. H. 1979. Química Orgánica Alcanos Interamericana México, pp. 53-71.
- Sunderman F. W. Jr. 1979. Carcinogenicity and anticarcinogenicity of metal compounds. En: Waksvik H. y Boysen M. 1982. Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.* **103**: 185-190.
- Swierenga S. H. H., Heddle J. A., Sigal E. A., Gilman J. P. W., Brillinger R. L., Douglas G. R. y Nestmann E. R. 1991. Recommended protocols based on a survey of current practice in genotoxicity testing laboratories, IV. Chromosome aberration and Sister-chromatid exchange in Chinese hamster ovary, V79 chinese hamster lung and human lymphocyte cultures. *Mutat. Res.* **245**: 301-322.

- Takeda N. y Teranishi K. 1986. Effects of environmental conditions of polycyclic aromatic hydrocarbons and mutagenicity of airborne particulate matter. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **36**: 685-692.
- Takehisa S., 1982. Induction of sister chromatid exchanges by chemical agents. En: Wolff S. 1982. *Sister Chromatid Exchange*. Wiley Nueva York 87-147.
- Talcott R. y Wie E. 1977. Airborne mutagens bio-assayed in *Salmonell typhimurium*, en: Adonis M. Y Gil L. 1993. Mutagenicity of organic extracts from Santiago (Chile) airborne particulate matter. *Mutat. Res.* **292**: 51-61.
- Tally F. P., Sutter V. L. y Finegold F. I. 1975. Treatment of anaerobic infections with metronidazole. *Antimicrobial Agents Chemother.* **236**: 662-670.
- Tates A. D., van Dam F. J., van Mossel H., Schoemaker H., Thijssen J. C. P., Wolddring V. M., Zwinderman K. A. H. y Natarajan A. T. 1991. Use of the clonal assay for the measurement of frequencies of HPRT mutants in T-lymphocytes from five control populations. *Mutat. Res.* **253**: 199-213.
- Thompson J. R. y Pace D. M. 1962. The effect of sulfur dioxide upon established cells lines cultured *in vitro*. *Can. J. Biochem. Physiol.* **40**: 207-217.
- Thrane K. E., Aune T., S derlund E., Tueito-Aune K., Hongso J. M ller M. 1987. Mutagenicity of ambient air pollutants collected near aluminium industries. *Atmos. Environ.* **21**; **9**: 1957-1962.
- Tice, R. R, Chaillet, J. y Schneider, E. L. 1975. Evidence derived from sister chromatid exchanges of restricted rejoining of chromatid sub-units. *Nature* **256**: 642-644.

- Tice R. y Schwartzman J. B. 1982. Sister chromatid exchange: A measure of DNA lesion persistence. En: Wolff S. (Ed.). **Sister chromatid exchange**. Alan R. Liss, Nueva York, pp. 33-45.
- Tice R. R. y Hollander A. (Eds.). 1984. Sister chromatid exchanges: 25 years of experimental research. Part. A: the nature of SCEs. Plenum Press, Nueva York.
- Tolbert P. E., Shy C. M. y Allen J. W. 1992. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: Methods development. *Mutat. Res.* **271**: 69-77.
- Tuominen J., Salomaa S., Pysalo H., Skyttä E., Tikkanen L., Nurmela T., Sorsa M., Pohjola V., Sauri M. y Himberg K. 1988. Polynuclear aromatic compounds and genotoxicity in particulate and vapor phases of ambient air: effect of traffic, season and meteorological conditions. *Environ. Sci Technol.* **22**: 1228-1234.
- Vian L., Bichet N. y Govy D. 1993. The *in vitro* micronucleus test on isolated human lymphocytes. *Mutat. Res.* **29**: 93-102.
- Villalobos-Pietrini R., Blanco S. y Gómez-Arroyo S. 1995. Mutagenicity assessment of airborne particles in Mexico City. *Atmos. Environ.* **29**: 517-524.
- Waksvik H. y Boysen M. 1982. Cytogenetic analysis of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.* **103**: 185-190.
- Walker R. D., Conner T. H., MacDonald E. J., Trieff N. M., Legator M. S., Mackenzie K. W. y Dobbins J. G. 1982. Correlation of mutagenic assessment of Houston air particulate extracts in relation to lung cancer mortality rates. *Environ. Res.* **28**: 303-312.

- Wason S. y Greiner P. T. 1986. Intravenous hydrocarbon abuse. *Am. J. Emerg. Med.* **4**: 543-544.
- Watson W. P., Brooks T. M., González L. P. y Wright A. S. 1985. Genotoxicity studies with minerals oils, effects of oils on the microbial mutagenicity of precursor mutagens and genotoxic metabolites. *Mutat. Res.* **149**: 159-170.
- Wolf S. 1974. Sister chromatid exchanges: the most sensitive mammalian system for determining the effects of mutagenic, carcinogenic. *Expert. Conference Oslo, Noruega*. 11-33.
- Wong O., Morgan R. W., Biley W. J., Swencicki R. E., Kathleen C. y Leeka K. 1986. An epidemiological study of petroleum refinery employees. *Br. J. Ind. Med.* **43**: 6-17.
- Young R.S.K., Grzyb S. E. y Crismon L. 1977. Recurrent cerebellar dysfunction as related to chronic gasoline sniffing in an adolescent girl. *Clin. Pediatr.* **16**: 706-708.
- Zhou X., Lirong L., Meiyong C., Ruifang Y., Lin L. y Zuan Y. 1986. Cytogenetic monitoring of petrochemical workers. *Mutat. Res.* **175**: 237-242.
- Zhurkov V. S. y Yakovenko K. N. 1975. The culture of human lymphocytes as a test subject for evaluation of mutagenic activity of chemicals. *Mutat. Res.* **41**: 107-112.
- Zigiang, M. y Zhang L. 1990. Observation of frequencies of lymphocytes with micronuclei in human peripheral blood cultures from workers in a sulphuric acid factory. *Environ. and Mol. Mutagen.* **15**: 218-220.

TABLAS

**TABLA I. CONSTITUYENTES DEL PETROLEO CRUDO
(Morrison y Boyd, 1987)**

Fracciones	Temperatura de destilación °C	Número de carbonos
Gas	Bajo 20	C ₁ - C ₄
Eter de petróleo	20 - 60	C ₅ - C ₆
Ligroína (nafta ligera)	60 - 100	C ₆ - C ₇
Gasolina natural	40 - 205	C ₈ - C ₁₀ y cicloalcanos
keroseno	175 - 325	C ₁₂ - C ₁₈ y aromáticos
Gasoleo	Sobre 275	C ₁₂ Probablemente cadenas largas unidas a estructuras cíclicas
Aceite lubricante	Líquidos no volátiles	Probablemente cadenas largas
Asfalto o coque de petróleo	sólidos no volátiles	unidas a estructuras cíclicas Estructuras policíclicas

TABLA II. PROPIEDADES FISICAS DE LOS ALCANOS DE CADENAS LINEAL Y RAMIFICADA (Morrison y Boyd, 1987)

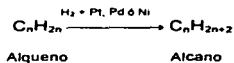
Nombre	Fórmula	* P. f., °C	** P. e. °C	Densidad (a 20°)
Metano	CH ₄	- 183	- 162	
Etano	CH ₃ -CH ₃	- 172	- 88.5	
Propano	CH ₃ CH ₂ CH ₃	- 187	- 42	
n-Butano	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃	- 138	0	
n-Pentano	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₃	- 130	36	0.626
n-Hexano	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	- 95	69	0.659
n-Heptano	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₃	- 90.5	98	0.684
n-Octano	CH ₃ (CH ₂) ₆ CH ₃	- 57	126	0.703
n-Nonano	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₃	- 54	151	0.718
n-Decano	CH ₃ (CH ₂) ₈ CH ₃	- 30	174	0.730
n-Undecano	CH ₃ (CH ₂) ₉ CH ₃	- 26	196	0.740
n-Dodecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₃	- 10	218	0.749
n-Tridecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CH ₃	- 6	234	0.757
n-Tetradecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CH ₃	- 5.5	252	0.764
n-Pentadecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CH ₃	10	266	0.769
n-Hexadecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₃	18	280	0.775
n-Heptadecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CH ₃	22	292	
n-Octadecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CH ₃	28	308	
n-Nonadecano	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CH ₃	32	320	
n-Eicosano	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₃	36		
isobutano	(CH ₃) ₂ CHCH ₃	- 159	- 12	
isopentano	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₃	- 160	28	0.620
neopentano	(CH ₃) ₄ C	- 17	9.5	
isohexano	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ CH ₃	- 154	60	0.654
3-Metilpentano	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	- 118	63	0.676
2,2-Dimetilbutano	(CH ₃) ₃ CCCH ₂ CH ₃	- 98	50	0.649
2,3-Dimetilbutano	(CH ₃) ₂ CHCH(CH ₃) ₂	- 129	58	0.668

* P. f. = puntos de fusión

** P. e. = puntos de ebullición

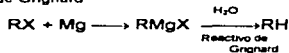
TABLA III. REACCIONES PARA LA OBTENCION DE ALCANOS (Morrison y Boyd, 1987)

1. Hidrogenación de alquenos:



2. Reducción de halogenuros de alquilo

a) Hidrólisis de reactivos de Grignard



b) Reducción con metal y ácido



3. Acoplamiento de halogenuros de alquilo con compuestos organometálicos

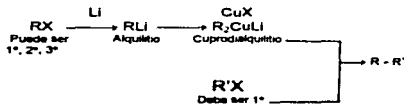
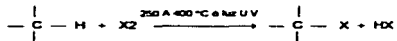


TABLA IV. REACCIONES QUE LLEVAN A CABO LOS ALCANOS (Morrison y Boyd, 1987)

1. Halogenación



Reactividad

X₂: Cl₂ > Br₂

H: 3° > 2° > 1° > CH₃ — H

2. Combustión



ΔH = calor de combustión

TABLA V. PROPIEDADES FISICAS DE LOS ALQUENOS (Morrison y Boyd, 1987)

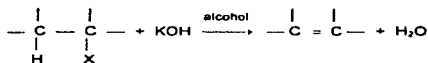
Nombre	Fórmula	* p. f. ° C	** p. e. ° C	Densidad (a 20° C)
Etileno	CH ₂ =CH ₂	- 169	- 102	
Propileno	CH ₂ =CHCH ₃	- 185	- 048	
1-Buteno	CH ₂ =CHCH ₂ CH ₃		- 008,5	
1-Penteno	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ CH ₃		030	0,643
1-Hexeno	CH ₂ =CH(CH ₂) ₃ CH ₃	- 138	063,5	0,675
1-Hepteno	CH ₂ =CH(CH ₂) ₄ CH ₃	- 119	093	0,698
1-Octeno	CH ₂ =CH(CH ₂) ₅ CH ₃	- 104	122,5	0,716
1-Noneno	CH ₂ =CH(CH ₂) ₆ CH ₃		146	0,731
1-Deceno	CH ₂ =CH(CH ₂) ₇ CH ₃	- 87	171	0,743
<i>cis</i> -2-Buteno	<i>cis</i> -CH ₃ CH=CHCH ₃	- 139	004	
<i>trans</i> -2-Buteno	<i>trans</i> -CH ₃ CH=CHCH ₃	- 106	001	
Isobutileno	CH ₂ =C(CH ₃) ₂	- 141	- 007	
<i>cis</i> -2-Penteno	<i>cis</i> -CH ₃ CH=CHCH ₂ CH ₃	- 151	037	0,655
<i>trans</i> -2-Penteno	<i>trans</i> -CH ₃ CH=CHCH ₂ CH ₃		038	0,647
3-Metil-1-buteno	CH ₂ =CHCH(CH ₃) ₂	- 135	025	0,648
2-metil-2-buteno	CH ₃ CH=C(CH ₃) ₂	- 123	039	0,660
2,3-dimetil-2-buteno	(CH ₃) ₂ C=C(CH ₃) ₂	- 74	073	0,705

* p. f. = punto de fusión

** p. e. = punto de ebullición

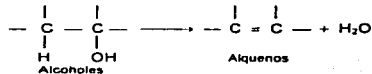
TABLA VI. REACCIONES PARA LA OBTENCIÓN DE ALQUENOS (Morrison y Boyd, 1987)

1. Deshidrogenación de halogenuros de alquilo



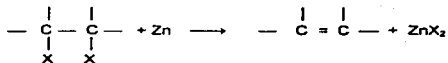
Facilidad de deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$

2. Deshidratación de alcoholes



Facilidad de deshidratación de alcoholes
 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$

3. Deshalogenación de dihalogenuros vecinales

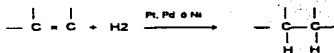


4. Reducción de alquinos

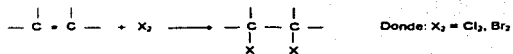


TABLA VII. REACCIONES QUE LLEVAN A CABO LOS ALQUENOS (Morrison y Boyd, 1987)

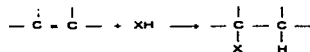
1. Adición de hidrógeno. Hidrogenación catalítica.



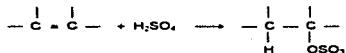
2. Adición de halógenos



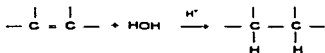
3. Adición de halogenuros de hidrógeno



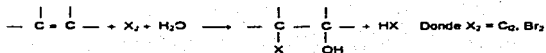
4. Adición de ácido sulfúrico. Como producto final se obtiene sulfato ácido de n..



5. Adición de agua. Hidratación. Como producto final se obtiene un alcohol



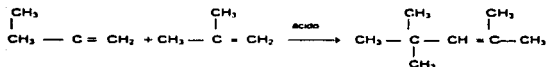
6. Formación de halohidríns



Esta reacción se lleva a cabo frente a Cl_2 ó H_2O

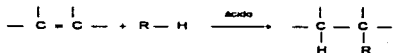
TABLA VII. CONTINUACION DE REACCIONES QUE LLEVAN A CABO LOS ALQUENOS
(Morrison y Boyd, 1987)

7. Dimerización

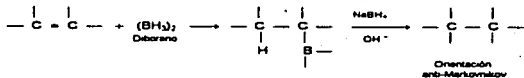


En esta reacción no hay rompimiento del doble enlace

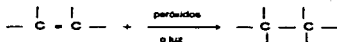
8. Alquilación



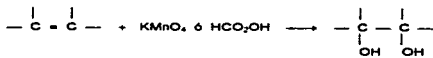
9. Hidroboración-oxidación



10. Adición de radicales libres



11.- Hidroxilación formación de glicoles



12. Ozonólisis. Usada para determinar la estructura

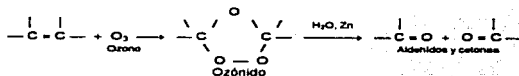


TABLA VIII. PROPIEDADES FISICAS DE LOS ALQUINOS (Morrison y Boyd, 1987)

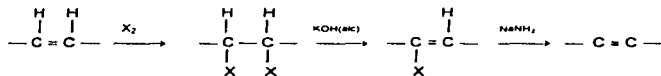
Nombre	Fórmula	* p. f. ° C.	** p. e. ° C.	Densidad (a 20° C)
Acetileno	CH=CH	- 082	- 075	
Propino	CH=CCH ₃	- 101.5	- 023	
1-Butino	CH=CCH ₂ CH ₃	- 122	009	
1-Pentino	CH=C(CH ₂) ₂ CH ₃	- 098	040	0.695
1-Hexino	CH=C(CH ₂) ₃ CH ₃	- 124	072	0.719
1-Heptino	CH=C(CH ₂) ₄ CH ₃	- 080	100	0.733
1-Octino	CH=C(CH ₂) ₅ CH ₃	- 070	126	0.747
1-Nonino	CH=C(CH ₂) ₆ CH ₃	- 065	151	0.763
1-Decino	CH=C(CH ₂) ₇ CH ₃	- 036	182	0.770
2-Butino	CH ₃ C=CCH ₃	- 024	027	0.694
2-Pentino	CH ₃ C=CCH ₂ CH ₃	- 101	055	0.714
2-Metil-1-Butino	CH ₃ C=C(CH ₃) ₂	- 029	029	0.685
2-Hexino	CH ₃ C=C(CH ₂)CH ₃	- 092	084	0.730
3-Hexino	CH ₃ CH ₂ C=CCH ₂ CH ₃	- 051	081	0.725
3,3-Dimetil-1-butino	CH ₃ CC(CH ₃) ₂	- 081	038	0.689
4-Octino	CH ₃ (CH ₂) ₂ C=C(CH ₂) ₂ CH ₃		131	0.748
5-Decino	CH ₃ (CH ₂) ₃ C=C(CH ₂) ₃ CH ₃		175	0.769

* p. f. = punto de fusión

** p. e. = punto de ebullición

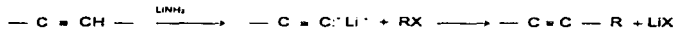
TABLA IX. REACCIONES PARA LA OBTENCIÓN DE ALQUINOS (Morrison y Boyd, 1987)

1. Deshidrohalogenación de dihalogenuros de alquilo



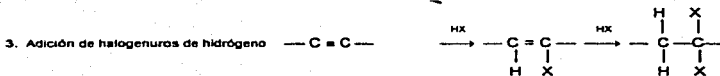
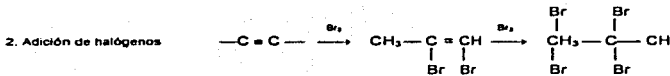
A partir de esta reacción se obtiene bromuro de propileno

2. Reacción de acetiluros metálicos con halogenuros de alquilo primarios

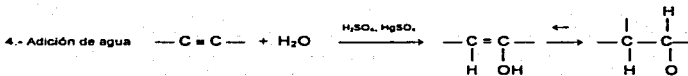


Se obtiene *n*-Butilacetileno y 8-Dodecino

TABLA X. REACCIONES QUE LLEVAN A CABO EL GRUPO DE LOS ALQUINOS (Morrison y Boyd, 1987)



Donde $\text{HX} = \text{HCl}, \text{HBr}$ y HI



5. Formación de acetiluros metálicos

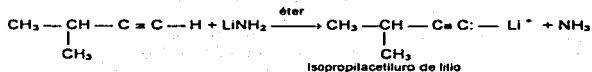


TABLA XI. PROPIEDADES FISICAS DE LOS CICLOALCANOS (Morrison y Boyd, 1957)

Nombre	* p.f.	** p.e.	Densidad (a 20° C)
Ciclopropano	- 127	33	
Ciclobutano	- 80	13	
Ciclopentano	- 94	49	0.746
Ciclohexano	- 6.5	81	0.778
Cicloheptano	- 12	118	0.810
Ciclooctano	- 14	149	0.830
Metilciclopentano	- 142	72	0.749
cis-1,2-Dimetilciclopentano	- 62	99	0.772
trans-1,2-Dimetilciclopentano	- 120	92	0.750
Metilciclohexano	- 126	100	0.769

* p.f. = punto de fusión

** p.e. = punto de ebullición

TABLA XII. PROPIEDADES FISICAS DE LOS HIDROCARBUROS AROMATICOS (ALQUILBENCENOS) (Morrison y Boyd, 1987)

Nombre	Fórmula	* p. f. ° C	** p. e. ° C	Densidad (20° C)
Benceno	C ₆ H ₆	05 5	080	0 879
Tolueno	C ₆ H ₅ CH ₃	95	111	0 868
<i>o</i> -Xileno	1,2-C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂	25	144	0 880
<i>m</i> -Xileno	1,3-C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂	48	139	0 864
<i>p</i> -Xileno	1,4-C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂	13	138	0 861
Hemimeliteno	1,2,3-C ₆ H ₃ (CH ₃) ₃	25	178	0 895
Pseudocumeno	1,2,4-C ₆ H ₃ (CH ₃) ₃	44	169	0 876
Mesitileno	1,3,5-C ₆ H ₃ (CH ₃) ₃	45	165	0 864
Prehniteno	1,2,3,4-C ₆ H ₂ (CH ₃) ₄	06 5	205	0 902
Isodureno	1,2,3,5-C ₆ H ₂ (CH ₃) ₄	24	197	
Dureno	1,2,4,5-C ₆ H ₂ (CH ₃) ₄	80	195	
Pentametilbenceno	C ₆ H(CH ₃) ₅	53	231	
Hexametilbenceno	C ₆ (CH ₃) ₆	165	264	
Etilbenceno	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅	95	136	0 867
<i>n</i> -Propileno	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₃	99	136	0 862
Cumeno	C ₆ H ₅ CH(CH ₃) ₂	96	152	0 862
<i>n</i> -Butilbenceno	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ CH ₃	81	183	0 860
Isobutilbenceno	C ₆ H ₅ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	83	171	0 867
<i>sec</i> -Butilbenceno	C ₆ H ₅ CH(CH ₃)C ₂ H ₅	83	173 5	0 864
<i>n</i> -Butilbenceno	C ₆ H ₅ C(CH ₃) ₃	58	168	0 867
Bifenilo	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	70	255	
Difenilmetano	C ₆ H ₅ CH ₂ C ₆ H ₅	26	263	
Trifenilmetano	(C ₆ H ₅) ₃ CH	93	360	
1,2-Difeniletano	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	52	284	
Estireno	C ₆ H ₅ CH=CH ₂	31	145	0 907
<i>trans</i> -Estilbeno	<i>trans</i> -C ₆ H ₅ CH=CHC ₆ H ₅	124	307	
<i>cis</i> -Estilbeno	<i>cis</i> -C ₆ H ₅ CH=CHC ₆ H ₅	06		
<i>asim</i> -Difeniletileno ene	(C ₆ H ₅) ₂ C=CH ₂	09	277	1.020
Trifeniletileno	(C ₆ H ₅) ₂ C=CHC ₆ H ₅	73		
Tetrafeniletileno	(C ₆ H ₅) ₂ C=C(C ₆ H ₅) ₂	227	425	
Feniacetileno	C ₆ H ₅ C≡CH	45	142	0 930
Difenilacetileno	C ₆ H ₅ C≡CC ₆ H ₅	62 5	300	

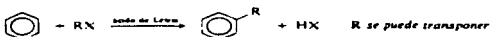
* p. f. = Punto de fusión

** p. e. = Punto de ebullición

TABLA XIII. REACCIONES PARA LA OBTENCION DE HIDROCARBUROS AROMATICOS (Morrison y Boyd, 1987)

PREPARACION DE ALQUILBENCENOS

1. Unión de un grupo alquilo: alquilación de Friedel-Crafts



Acido de Lewis: AlCl_3 , BF_3 , HF , etc
 No se puede usar Ar-X en lugar de R-X

2. Conversión de una cadena lateral

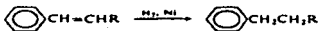
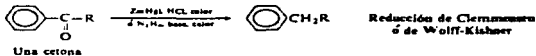
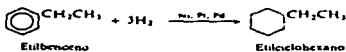


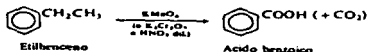
TABLA XIV. REACCIONES QUE LLEVAN A CABO LOS HIDROCARBUROS AROMATICOS (Morrison y Boyd, 1987)

REACCIONES DE LOS ALQUILBENCENOS

1. Hidrogenación



2. Oxidación



3. Sustitución en el anillo. Sustitución aromática electrofílica

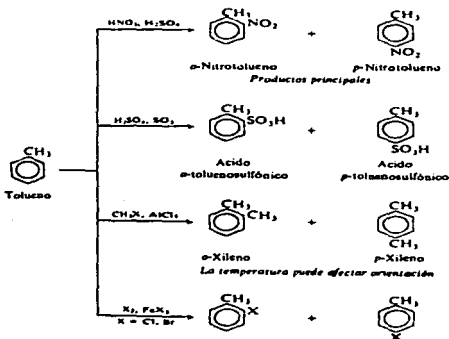
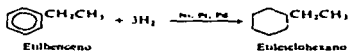


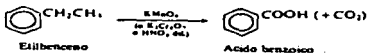
TABLA XIV. REACCIONES QUE LLEVAN A CABO LOS HIDROCARBUROS AROMATICOS (Morrison y Boyd, 1987)

REACCIONES DE LOS ALQUILBENCENOS

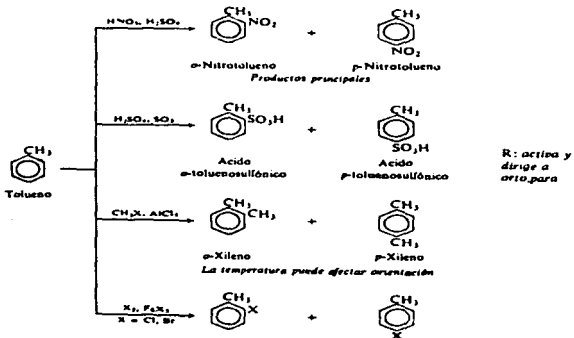
1. Hidrogenación



2. Oxidación

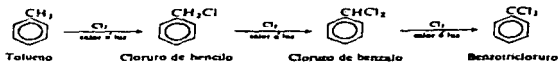


3. Sustracción en el anillo. Sustracción aromática electrofílica



**TABLA XIV. CONTINUACION DE REACCIONES QUE LLEVAN A CABO
LOS HIDROCARBUROS AROMATICOS (Morrison y Boyd, 1987)**

4. Sustitución en la cadena lateral. Halogenación de radicales libres



Nota: Competencia entre anillo y cadena lateral

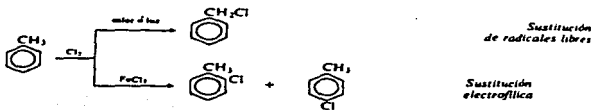


TABLA XV. PRODUCTOS QUE SE OBTIENEN DEL PETROLEO (Choppin *et al.*, 1971)

	METANO	⇒ Alcohol metílico	⇒ Formaldehido	⇒ Resinas
		⇒ Oxido de etileno	⇒ Etilenglicol	⇒ Anticongelante ⇒ Fibras sintéticas (Dacrón)
	ETILENO	⇒ Dicloruro de etileno	⇒ Acronitrilo	⇒ Fibras sintéticas (ordón, dynel, acrilán)
		⇒ Alcohol etílico	⇒ Cloruro de vinilo	⇒ Resinas ⇒ Fluido etílico ⇒ Rayón ⇒ Polietileno
	PROPILENO	⇒ Alcohol isopropílico	⇒ Acetona	⇒ Rayón
		⇒ Polipropileno	⇒ Alcohol octílico	⇒ Resinas plastificantes
		⇒ Cloruro de alilo	⇒ Glicena	⇒ Pinturas ⇒ Explosivos
	BUTILENOS	⇒ Butadieno	⇒ Hexametildiamina	⇒ Hule GR-S y GRN ⇒ Pinturas
		⇒ Alcohol butílico sec.	⇒ metiletilcetona	⇒ Nylon ⇒ Hule butílico ⇒ Lacas
	HIDROGENO	⇒ Amoniaco		⇒ Fertilizantes
	NAFTENOS	⇒ Benceno	⇒ Fenol	⇒ Resinas
		⇒ Tolueno	⇒ Estireno	⇒ Hule GR-S ⇒ Resinas ⇒ Explosivos (TNT)
		⇒ Xilenos	⇒ Anhídrido ftálico	⇒ Pinturas ⇒ Resinas plastificantes ⇒ Insecticidas ⇒ Fibras sintéticas (Dacrón)
			⇒ Acido tereftálico	

Acete crudo o gas natural

TABLA XVI. PRODUCTOS QUE SE OBTIENEN DE LOS ALCANOS EN LA INDUSTRIA (Devore y Muñoz-Mena, 1984)

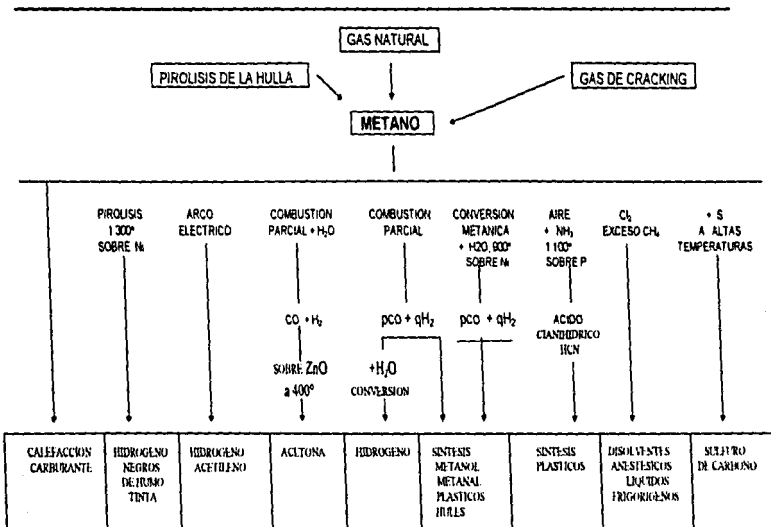


TABLA XVII. PRODUCTOS QUE SE OBTIENEN DE LOS ALQUENOS EN LA INDUSTRIA
(Devore y Muñoz-Mena, 1984)

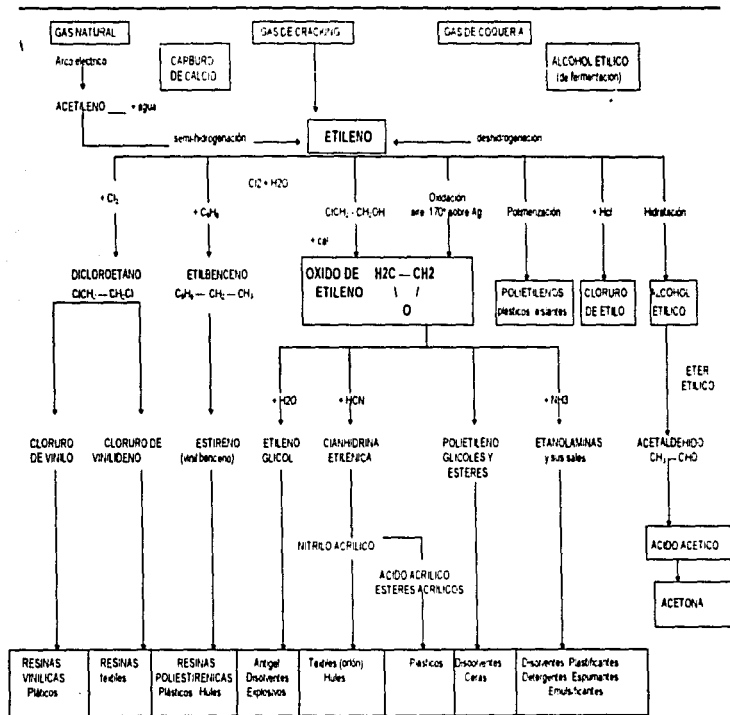


TABLA XVIII. PRODUCTOS QUE SE OBTIENEN DE LOS ALQUINOS EN LA INDUSTRIA
(Devore y Muñoz-Mena, 1984)

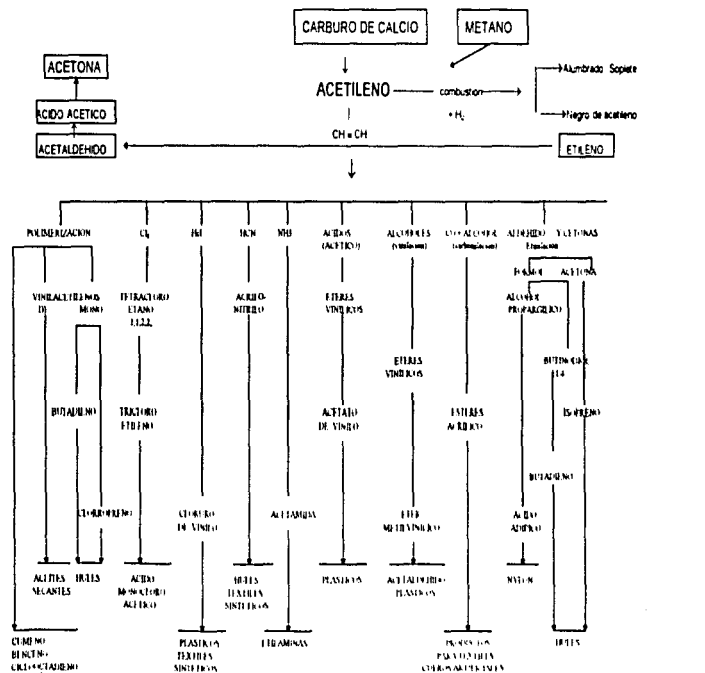


TABLA XIX. PRODUCTOS QUE SE OBTIENEN DE LOS HIDROCARBUROS AROMATICOS EN LA INDUSTRIA
(Devore y Muñoz-Mena, 1984)

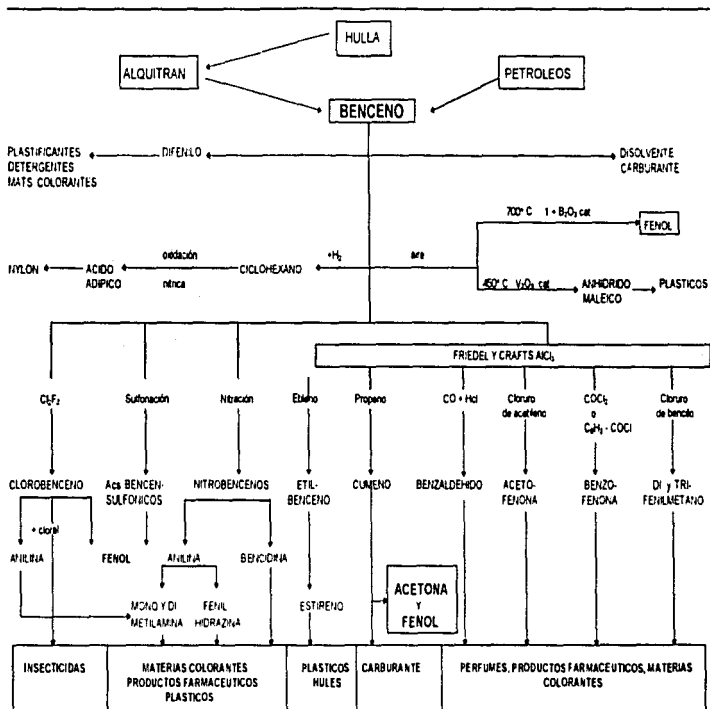


TABLA XX. DATOS OBTENIDOS DEL CUESTIONARIO APLICADO AL GRUPO EXPUESTO A LOS VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO Y AL GRUPO TESTIGO

		TESTIGO	EXPUESTO
Edad (años)	15 - 35	17	8
	36 - 60	2	13
Trabajo	Hogar	9	0
	Administrativo	9	2
	Obrero	0	19
Tiempo en el trabajo (años)	1 - 15	19	17
	16 - 30	0	4
¿Cuántos cigarrillos fuma al día?	Ninguno	18	12
	menos de 10	0	7
	más de 10	1	2
¿Toma bebidas alcohólicas?	Nada	15	4
	Ocasionalmente	4	14
	Frecuentemente	0	3
¿Es alérgico a algo?	Si	4	2
	No	15	19
¿Ha tenido alguna infección en los 2 últimos meses?	Si	9	6
	No	10	15
¿Ha tomado medicamentos en los 2 últimos meses?	Si	10	11
	No	9	10
¿Le han tomado radiografías en los 2 últimos meses?	Si	2	3
	No	17	18
¿Su esposa ha tenido abortos?	Si	1	5*
	No	18	16

* Un caso con tres abortos

TABLA XXI. DATOS GENERALES DEL GRUPO EXPUESTO A LOS VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO FRECUENCIAS DE INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS

IND.	EDAD (AÑOS)	ANTIGUEDAD (AÑOS)	ADICION		ICH	
			CIGARRO	ALCOHOL	\bar{X}	\pm E.E.
1	21	3	NO	NO	5.64	\pm 0.32
2	29	7	SI	SI	5.20	\pm 0.43
3	31	11	SI	SI	4.96	\pm 0.45
4	36	11	NO	SI	5.44	\pm 0.44
5	39	15	NO	SI	8.36	\pm 0.68
6	40	23	NO	NO	6.64	\pm 0.37
7	36	7	NO	SI	6.48	\pm 0.36
8	34	10	NO	SI	7.32	\pm 0.57
9	58	30	NO	SI	6.32	\pm 0.43
10	52	18	SI	SI	7.24	\pm 0.53
11	41	25	SI	SI	6.36	\pm 0.52
12	22	2	NO	NO	5.96	\pm 0.45
13	36	11	SI	SI	6.76	\pm 0.55
14	35	13	SI	SI	7.32	\pm 0.72
15	37	14	SI	SI	7.48	\pm 0.46
16	57	18	SI	NO	6.16	\pm 0.50
17	26	7	NO	SI	5.92	\pm 0.46
18	40	16	SI	SI	7.00	\pm 0.52
19	37	6	NO	SI	7.16	\pm 0.36
20	26	6	NO	SI	5.16	\pm 0.42
21	37	12	NO	NO	6.20	\pm 0.47
SUMA TOT	777	267			135.00	
PROM	37	12.71			6.43	
DE	9.53	6.97			0.86	
EE	2.06	1.52			0.19	
INTERVALO		5.20 \pm 0.43	6	8.36 \pm 0.60		

**TABLA XXII. DATOS GENERALES DEL GRUPO TESTIGO Y
FRECUENCIAS DE INTERCAMBIO DE CROMATIDAS
HERMANAS**

IND.	EDAD	ADICION		ICH		E.E.
		CIGARRO	ALCOHOL	\bar{X}	\pm	
1	32	NO	NO	6.20	\pm	0.60
2	22	NO	NO	5.88	\pm	0.47
3	30	NO	NO	6.32	\pm	0.53
4	26	NO	NO	6.76	\pm	0.81
5	31	NO	NO	5.24	\pm	0.53
6	17	NO	SI	4.56	\pm	0.48
7	21	NO	NO	4.24	\pm	0.34
8	24	NO	NO	3.52	\pm	0.31
9	27	NO	NO	6.60	\pm	0.43
10	27	NO	NO	5.32	\pm	0.40
11	41	SI	NO	5.28	\pm	0.43
12	37	NO	NO	5.64	\pm	0.47
13	16	NO	NO	4.80	\pm	0.39
14	21	NO	NO	4.80	\pm	0.39
15	15	NO	NO	3.84	\pm	0.39
16	25	NO	NO	4.04	\pm	0.35
17	18	NO	SI	5.04	\pm	0.48
18	33	NO	NO	6.24	\pm	0.45
19	35	NO	SI	5.28	\pm	0.41
SUMA TOT	496			39.60		
PROM	26.11			5.24		
DE	7.35			0.92		
EE	1.64			0.21		
INTERVALO		3.52 \pm 0.30	6.76 \pm 0.61			

**TABLA XXIII. ANALISIS ESTADISTICO DEL GRUPO EXPUESTO A LOS
VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO Y DEL GRUPO
TESTIGO EN LA PRUEBA DE INTERCAMBIOS DE CROMATIDAS
HERMANAS**

	\bar{x}	\pm	E. E.
Testigo	5.24	\pm	0.21
Expuesto	6.43	\pm	0.18 *

* Significativo al aplicar la prueba de "t" de Student a $p < 0.001$

TABLA XXIV. FRECUENCIA DE INTERCAMBIOS DE CROMATIDAS HERMANAS EN EL GRUPO EXPUESTO A LOS VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO EN FUMADORES Y NO FUMADORES

FUMADORES		NO FUMADORES	
IND.	ICH $\bar{x} \pm E.E.$	IND.	ICH $\bar{x} \pm E.E.$
2	5.20 \pm 0.43	1	5.64 \pm 0.32
3	4.96 \pm 0.45	4	5.44 \pm 0.44
10	7.24 \pm 0.53	5	8.36 \pm 0.68
11	6.36 \pm 0.52	6	6.64 \pm 0.37
13	6.76 \pm 0.55	7	6.48 \pm 0.36
14	7.32 \pm 0.72	8	7.32 \pm 0.57
15	7.42 \pm 0.46	9	6.32 \pm 0.43
16	6.16 \pm 0.50	12	5.96 \pm 0.45
18	7.00 \pm 0.52	17	5.92 \pm 0.46
		20	5.16 \pm 0.42
		21	6.20 \pm 0.47
SUMA TOT	58.48		76.60
PROM	4.50		6.38
DE	0.86		0.86
EE	0.29		0.28

NS

NS = No significativo al aplicar la prueba de t' de Student

TABLA XXV. FRECUENCIA DE INTERCAMBIOS DE CROMATIDAS HERMANAS EN EL GRUPO EXPUESTO CON RESPECTO A LA ANTIGÜEDAD

Años de servicio	Promedio de edad	Número de individuos	Frecuencia de ICH \pm E. E.
1 - 10	29.1	8	6.10 \pm 0.42 NS
11 - 20	40.5	10	6.69 \pm 0.53 NS
21 - 30	46.3	3	6.54 \pm 0.44 NS

NS = No significativo al aplicar la "t" de Student entre ellos.

**TABLA XXVI. FRECUENCIA DE LA CINETICA DE PROLIFERACION
CELULAR DE LOS GRUPOS TESTIGO Y EXPUESTO, ASI COMO LOS
INDICES DE REPLICACION (I.R.) Y MITOTICO (I.M.)**

IND.	CINETICA DE PROLIFERACION CELULAR DEL GRUPO TESTIGO					CINETICA DE PROLIFERACION CELULAR DEL GRUPO EXPUESTO				
	1a	2a	3a	I R	I M	1a	2a	3a	I R	I M
1	14	46	40	2 28	0 042	22	28	50	2 28	0 045
2	29	54	17	1 86	0 013	57	33	10	0 86	0 021
3	27	55	18	1 85	0 040	56	35	7	1 51	0 010
4	25	52	23	1 96	0 041	52	24	14	1 77	0 006
5	22	55	23	2 01	0 021	21	46	31	2 10	0 011
6	22	45	33	2 11	0 044	24	17	70	2 37	0 009
7	18	46	33	2 15	0 050	9	19	72	2 63	0 017
8	29	41	30	2 01	0 063	8	21	71	2 63	0 018
9	36	46	16	1 78	0 027	13	22	65	2 52	0 028
10	29	54	17	1 86	0 028	17	25	58	2 41	0 025
11	19	36	45	2 26	0 024	4	23	73	2 66	0 042
12	21	28	51	2 30	0 032	15	18	67	2 52	0 039
13	20	46	26	1 96	0 040	22	31	47	2 25	0 010
14	31	46	23	1 92	0 031	18	35	47	2 29	0 009
15	37	46	15	1 78	0 056	23	43	34	2 11	0 017
16	30	40	30	2 00	0 036	52	36	12	1 60	0 014
17	32	36	30	1 96	0 029	16	39	45	2 29	0 018
18	21	63	18	1 95	0 022	18	27	55	2 37	0 011
19	26	46	24	1 96	0 023	12	26	62	2 40	0 017
20						16	22	62	2 46	0 016
21						44	46	10	1 66	0 016
IND. T.	500	690	510	36 04	0 042	501	628	971	45 62	0 413
PROM	26 32	46 84	26 84	2 00	0 065	23 86	29 90*	46 24*	2 22	0 019
D.E.	6 30	8 06	10 25	0 15	0 133	17 47	9 19	23 80	0 43	0 011
E.E.	1 45	1 65	2 36	0 034	0 030				0 06	0 002

* Significativa al aplicar la prueba de χ^2 modificada a $p < 0.05$

TABLA XXVII. VALORES OBSERVADOS (a) Y ESPERADOS (b) DE LA CINETICA DE PROLIFERACION DE LOS GRUPOS TESTIGO Y EXPUESTO AL APLICAR LA PRUEBA DE χ^2

(a)

METAFASES

	PRIMERA DIVISION	SEGUNDA DIVISION	TERCERA DIVISION	TOTAL
TESTIGO	28.32	46.84	26.84	100
EXPUESTO	23.86	29.60	49.24	100
TOTAL	50.18	76.74	73.08	200

(b)

METAFASES

	PRIMERA DIVISION	SEGUNDA DIVISION	TERCERA DIVISION	TOTAL
TESTIGO	25.09	38.37	36.54	100
EXPUESTO	25.09	38.37	36.54	100
TOTAL	50.18	76.74	73.08	200

TABLA XXVIII. VALORES OBSERVADOS (a) Y ESPERADOS (b) EN LA CINETICA DE PROLIFERACION CELULAR (CPC) AL DESCOMPONER LA TABLA DE χ^2 PARA COMPARAR LOS VALORES METAFASES DE PRIMERA MAS SEGUNDA CONTRA LAS DE TERCERA DIVISIONES

(a)

METAFASES

	PRIMERA + SEGUNDA DIVISIONES	TERCERA DIVISION	TOTAL
TESTIGO	73 16	26 84	100
EXPUESTO	53 78	46 24 *	100
TOTAL	126 92	73 08	200

(b)

METAFASES

	PRIMERA + SEGUNDA DIVISIONES	TERCERA DIVISION	TOTAL
TESTIGO	63 46	36 54	100
EXPUESTO	63 46	36 54	100
TOTAL	126 92	73 08	200

* Significativo al aplicar la prueba de χ^2 a $p < 0.05$

TABLA XXIX. VALORES OBSERVADOS (a) Y ESPERADOS (b) EN LA CINETICA DE PROLIFERACION CELULAR (CPC) AL DESCOMPONER LA TABLA DE χ^2 PARA COMPARAR LOS VALORES DE METAFASES DE SEGUNDA CONTRA LAS DE TERCERA DIVISIONES

(a)

METAFASES

	SEGUNDA DIVISION	TERCERA DIVISION	TOTAL
TESTIGO	49 84	26 84	73 08
EXPUESTO	29 60*	40 24*	78 14
TOTAL	78 74	73 08	149 82

(b)

METAFASES

	SEGUNDA DIVISION	TERCERA DIVISION	TOTAL
TESTIGO	37 74	35 94	73 68
EXPUESTO	30 00	37 14	78 14
TOTAL	78 74	73 08	149 82

* Significativo al aplicar la prueba de χ^2 a $p < 0,05$

TABLA XXX. ANALISIS ESTADISTICO DEL GRUPO EXPUESTO A LOS VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO Y DEL GRUPO TESTIGO DE LOS INDICES DE REPLICACION (IR) Y MITOTICO (IM) EN LINFOCITOS DE SANGRE PERIFERICA.

	IR	IM
TESTIGO	2.00	0.065 NS
EXPUESTO	2.22	0.019 NS

NS = No significativo al aplicar la prueba de *T* de Student

TABLA XXXI. FRECUENCIA DE CELULAS BINUCLEADAS DE DESCAMACION DE MUCOSA ORAL DE TESTIGOS Y EXPUESTOS A LOS VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO

	TESTIGOS	EXPUESTOS	
	0.36	0.16	
	0.90	0.60	
	0.13	0.63	
	0.26	0.20	
	0.26	0.33	
	0.10	0.50	
	0.22	0.56	
		0.48	
		0.63	
SUMA TOT	2.23	4.09	
PROM	0.3186	0.4544	NS
DE	0.2707	0.1815	
EE	0.06051	0.1023	

NS = No significativo al aplicar la "t" de Student

TABLA XXXII. FRECUENCIAS DE MICRONUCLEOS EN CELULAS DE DESCAMACION DE MUCOSA ORAL DE TESTIGOS Y EXPUESTOS A LOS VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO

	TESTIGOS	EXPUESTOS	
	0.40	0.23	
	0.56	0.90	
	0.16	0.83	
	0.13	0.03	
	0.20	0.26	
	0.13	0.46	
	0.29	2.33	
		1.17	
		0.63	
SUMA TOT	1.87	6.64	
PROM	0.2671	0.76	NS
DE	0.1620	0.6918	
EE	0.06125	0.2306	

NS = No significativo al aplicar la "t" de Student

TABLA XXXIII. ANALISIS ESTADISTICO DEL GRUPO EXPUESTO A LOS VAPORES DURANTE LA REFINACION DEL PETROLEO Y DEL GRUPO TESTIGO DE CELULAS BINUCLEADAS Y MICRONUCLEOS EN CELULAS DE DESCAMACION DE MUCOSA ORAL

	Expuesto $\bar{X} \pm E. E.$	Testigo $\bar{X} \pm E. E.$
Células binucleadas	0.4544 \pm 0.06501	0.3186 \pm 0.1023 NS
Micronúcleos	0.78 00 \pm 0.2306	0.2671 \pm 0.06125 NS

NS = No significativo al aplicar la prueba de *T* de Student

FIGURAS

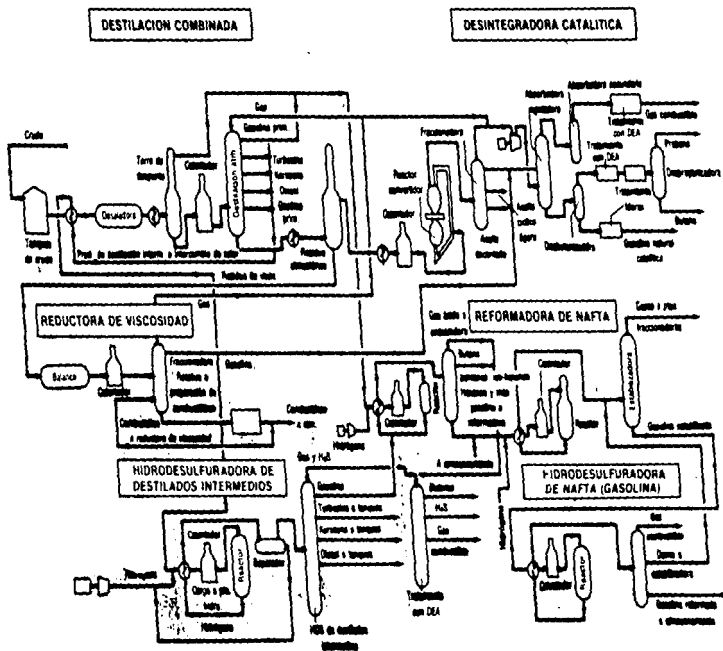


Fig. 1. Diagrama de balance de la refinería de Tula de Alende, Edo de Hidalgo de Petroleos Mexicanos (PEMEX, 1980)

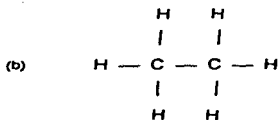


Fig. 2. Fórmula general de los alcanos (a) y fórmula desarrollada del metano que es el primer miembro de la serie (b) en donde se nota el enlace sencillo carbono-carbono característico de los alcanos

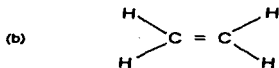
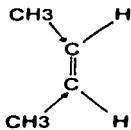


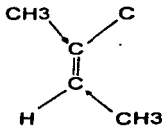
Fig. 3. Fórmula general de los alquenos (a) y fórmula desarrollada del eteno que es el primer miembro de la serie (b) en donde se nota el doble enlace carbono-carbono característico de los alquenos



cis-2-Buteno

se supone un pequeño μ \longleftrightarrow

p.e. + 4°
p.f. - 136°



se supone $\mu = 0$

p.e. + 1°
p.f. - 106°

Fig. 4. Variación de los puntos de fusión (p.f.) y ebullición (p.e.) de alquenos con grupos metilo en posición *cis* y *trans*

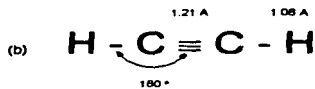


Fig. 5. Fórmula general de los alquinos (a) y fórmula desarrollada de la molécula del acetileno, primer miembro de la serie (b) indicándose el triple enlace carbono-carbono característico de los alquinos



Fig. 6. Fórmula general de los cicloalcanos

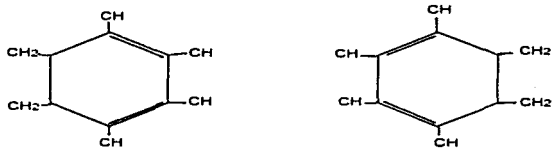


Fig. 7. Fórmula desarrollada de ciclenos, hidrocarburos cíclicos diferentes de los hidrocarburos aromáticos

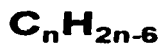


Fig. 8 Fórmula general de los hidrocarburos aromáticos
(alquilbencenos)

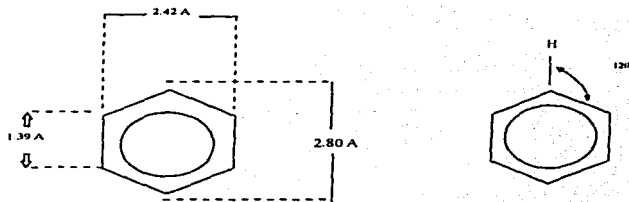
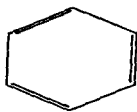
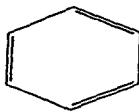


Fig. 9. Molécula del benceno, primer miembro de la
serie de hidrocarburos aromáticos.



K_1



K_2

Fig. 10. Fórmula de Keulé. No representa de manera perfecta las propiedades del benceno, pero es la más utilizada.

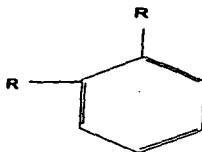
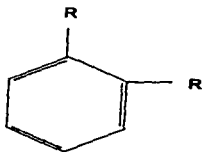


Fig. 11. Formas mesoméricas de la molécula del benceno

<u>NOMBRE</u>	<u>FORMULA GENERAL</u>	<u>FORMULA DESARROLLADA</u>
Terpenos verdaderos	(a) $(C_5H_8)_n$	(b) $\begin{array}{c} CH_2=C-CH=CH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$ Isopreno
Terpenos no verdaderos	(c) (ROH)	(d) $R-CH_2-OH$ Alcohol
	(e) $(R-CHO)$	(f) $\begin{array}{c} R-C=O \\ \\ H \end{array}$ Aldehído
	(g) $(R-CO-R')$	(h) $\begin{array}{c} R-C=O \\ \\ R' \end{array}$ Cetona
Compuestos terpenoides	(i) $(C_{10}H_{16}O)_n$	(j) $\begin{array}{c} H_3C \quad CH_3 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ / \quad \backslash \\ H_2C \quad C-CH=CH-C-CH=CH-C-CH=CH-C-CH_2OH \\ \quad \quad \quad \\ H_3C \quad C \quad CH_3 \quad CH_3 \\ \diagup \quad \backslash \\ CH_2 \quad CH_2 \\ \text{Vitamina A} \end{array}$

Fig. 12. Fórmulas generales de los terpenos verdaderos (a), terpenos no verdaderos (c, e y g) y compuestos terpenoides (i) y fórmulas desarrolladas del isopreno, molécula importante en la serie de los terpenos verdaderos (b), de un alcohol (c), aldehído (f) y cetona (h) compuestos que pertenecen a los terpenos no verdaderos y de la vitamina A (j), que se encuentra entre los compuestos terpenoides

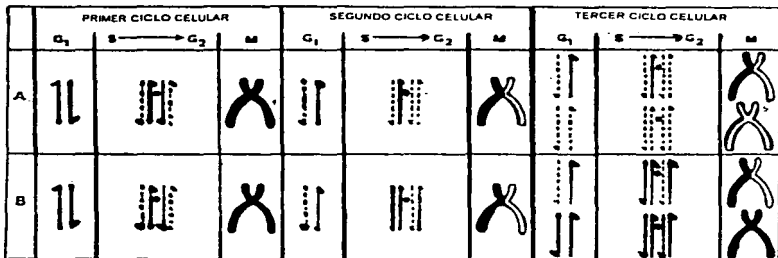


Fig. 13. Incorporación de la 5-bromodesoxiuridina (BrdU)
 A. Dos ciclos en presencia de BrdU
 B. El primer ciclo en presencia de BrdU y el
 segundo en timidina.

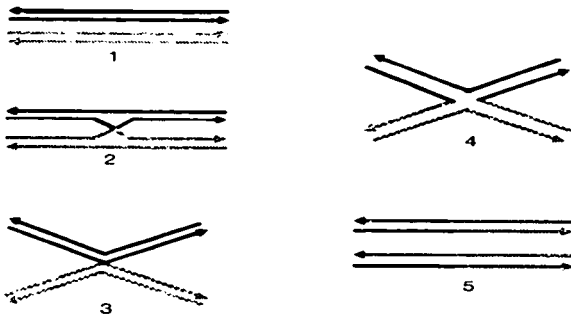


Fig. 14. Modelo de recombinación genética de Holliday (1964) propuesto por Kato (1974, 1977) para la formación de los ICH

- 1) Cadenas apareadas con las bandas homólogas
- 2) Intercambio de banda sencilla en bandas del mismo sentido
- 3) Plegamiento y rotación de las dos cadenas en la zona de recombinación
- 4) Formación de las estructuras de Holliday equivalentes a la estructura CHI observada recientemente al microscopio electrónico
- 5) Separación de las cadenas después de la recombinación de doble banda

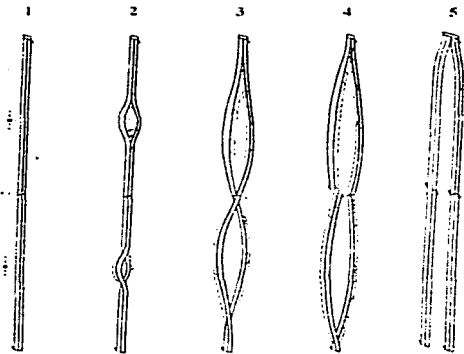


Fig. 15. Mecanismo de desviación de la replicación para la formación de un ICH inducido por un enlace cruzado, vía formación de fragmentos de Okasaki (Shafer, 1982)

- 1) C-L (enlace cruzado) y puntos de origen de la replicación
- 2) La replicación bidireccional avanza hacia un enlace cruzado desde dos puntos de origen, con un curso de replicación 3'→5' a lo largo de las hebras progenitoras.
- 3) El punto de estrés (flechas) para incisiones enzimáticas o bioquímicas estaría en las hebras retrógradas en posición 5' colaterales del enlace cruzado.
- 4) Como se ilustra aquí, los extremos libres pueden reunirse por unión terminal vía la formación de nuevos fragmentos de Okasaki retrógrados.
- 5) La complementación de la replicación produce un efecto de ICH que lleve el enlace cruzado intacto para su subsecuente reparación.

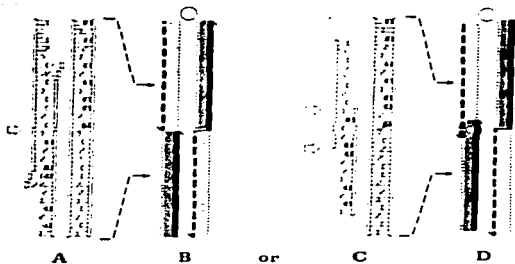


Fig. 16. Proceso alternativo de reunión
(Shafer 1982)

La reunión podría ocurrir por unión terminal (A, B) ó por complementación del heterodúplex (C, D) en el cual los extremos libres "pegajosos" se sobrelapan. Este último proceso podría ocurrir más fácilmente en las regiones de ADN repetidos, resultando un mal apareamiento de bases o pérdida de ellas, en una célula hija en la siguiente generación.

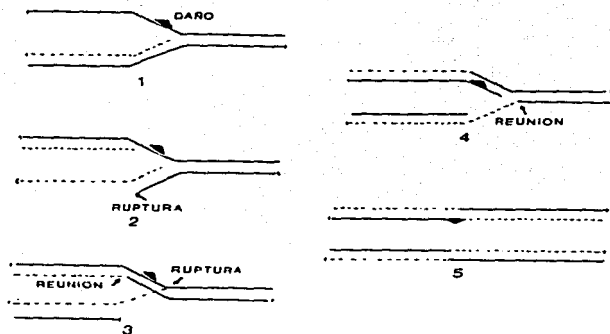


Fig. 17. Modelo de desviación duplicadora
(Ishii y Bender, 1980)

- 1) Horquilla de replicación del ADN a nivel de una región
- 2) Rompimiento de la banda progenitora no dañada después de ser copiada a nivel del sitio del daño
- 3) Reasociación de la banda progenitora que no tiene el daño originando un intercambio de banda y ruptura de la banda progenitora
- 4) Reasociación de la banda con el daño con la banda equivalente recién sintetizada
- 5) Separación de las cadenas después del intercambio de doble banda

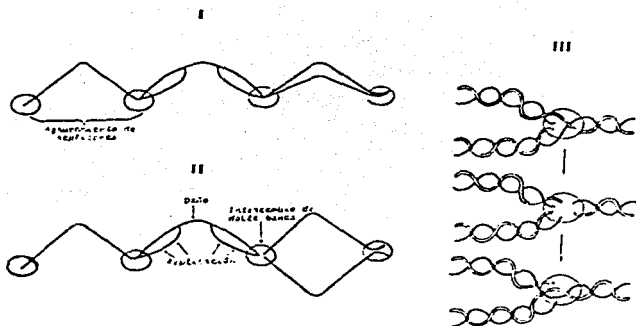


Fig. 18. Modelo de inducción de ICH de Painter (1980)

- I. Progresión de la duplicación del ADI entre los agrupamientos de replicación (círculos) que separan replications subsecuentes.
- II. Retardo en la duplicación debido a daño e incremento de la posibilidad de intercambio de doble banda.
- III. Ruptura de doble banda y reunión de la banda hija de la molécula replicada a la molécula no replicada, dando lugar al intercambio de doble banda.

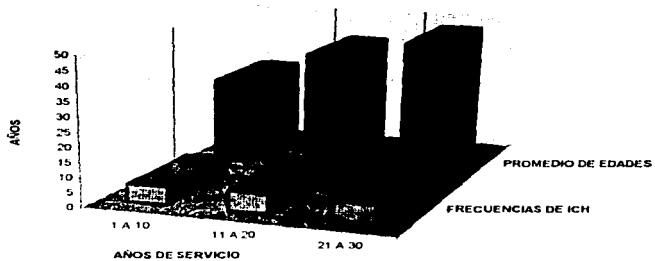


Fig. 20. Frecuencia de ICH en el grupo expuesto con respecto a la antigüedad de exposición a los vapores que se desprenden durante la refinación del petróleo

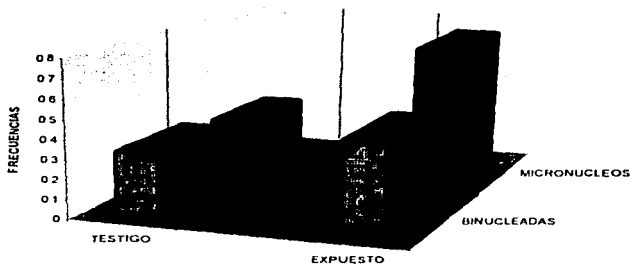


Fig. 21. Frecuencia de células binucleadas y micronúcleos en el grupo expuesto a los vapores que se desprenden durante la refinación del petróleo

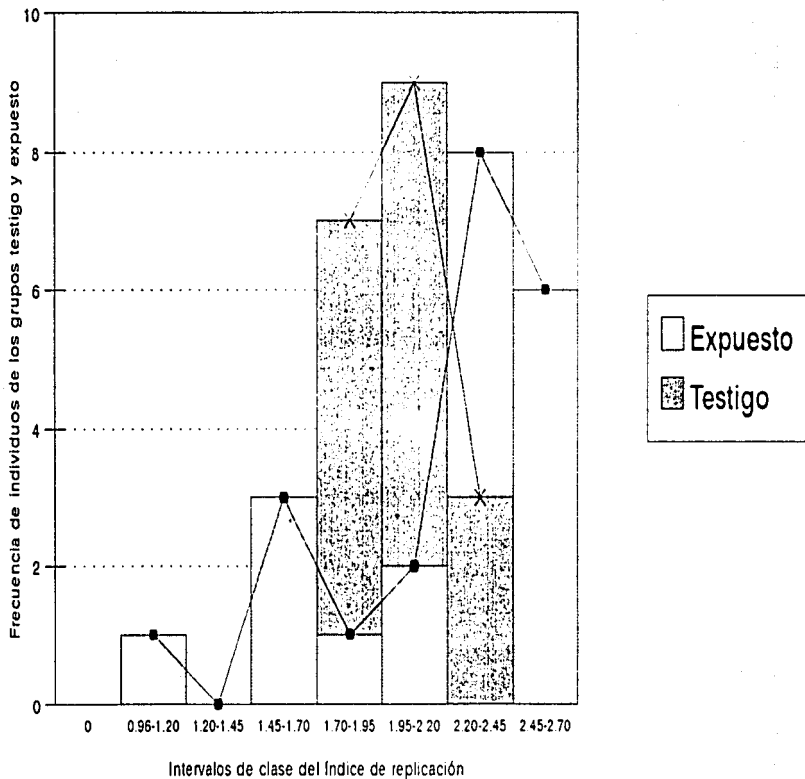


Fig. 22. Histograma de barras y polígono de frecuencias del índice de replicación de los grupos testigo y expuesto

ANEXOS

Anexo 1
CUESTIONARIO

Nombre _____
Dirección _____
Edad _____ Estado civil _____
Número de hijos _____ Edades _____
¿Cuántos cigarrillos fuma al día? _____
ninguno menos de 10 más de 10
¿Toma bebidas alcohólicas? _____
no ocasionalmente frecuentemente
¿Es alérgico a algo? _____ ¿Desde hace cuánto tiempo? _____
si no
¿Lo han vacunado recientemente? _____
¿Ha sufrido alguna infección en los últimos 2 meses? _____
si no
¿Cual? _____
¿Ha tomado medicamentos en los últimos 2 meses? _____
si no
¿Cuales? _____
¿Se le han tomado radiografías últimamente? _____
¿Algunos de sus familiares cercanos, o usted, ha tenido cáncer? _____
si no Parentesco _____
¿Su esposa ha tenido abortos repetidos? _____
¿Todos sus hijos han nacido sanos? _____
¿Cuánto tiempo tiene trabajando en la refinería? _____
¿Cual es el Departamento en que labora y cuales son las actividades que desarrolla? _____

¿Ha desempeñado otros trabajos en otras compañías? _____
si no
¿Cuales han sido y en donde? _____

¿Hace cuánto tiempo? _____